FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE
(PROFESSEUR F. BEZANÇON)
ET DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ
(PROFESSEUR G. ROUSSY)

ANNÉE 1930

N° 59

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JACQUES DELARUE

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Aide-préparateur d'anatomie pathologique à la Faculté

Né le 17 août 1901, à Morlhon (Aveyron)

LES FORMES ANATOMO-CLINIQUES DES « GRANULIES » PULMONAIRES

FORMES MILIAIRES
DE LA TUBERCULOSE DES POUMONS

Président : M. BEZANÇON, *Professeur.*

MASSON ET Cie
ÉDITEURS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE
(PROFESSEUR F. BEZANÇON)
ET DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ
(PROFESSEUR G. ROUSSY)

ANNÉE 1930 — N° —

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JACQUES DELARUE

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Aide-préparateur d'anatomie pathologique à la Faculté
Né le 17 août 1901, à Morlhon (Aveyron)

LES FORMES ANATOMO-CLINIQUES DES « GRANULIES » PULMONAIRES

FORMES MILIAIRES
DE LA TUBERCULOSE DES POUMONS

Président : M. BEZANÇON, *Professeur.*

MASSON ET Cie
ÉDITEURS

I. — *Professeurs.*

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE

II. — *Agrégés en exercice.*

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.
BINET	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — *Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens.*

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — *Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent.*

MM.		MM.	
ALGLAVE.....	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL....	Clinique obstétricale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	LÉRI.....	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	METZGER.....	Clinique obstétricale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE..	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LE LORIER.....	Clinique obstétricale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale

---

V. — *Chargés de cours.*

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE
(PROFESSEUR F. BEZANÇON)
ET DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTE
(PROFESSEUR G. ROUSSY)

LES FORMES ANATOMO-CLINIQUES DES « GRANULIES » PULMONAIRES

FORMES MILIAIRES DE LA TUBERCULOSE DES POUMONS

PAR

JACQUES DELARUE

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Aide-préparateur d'anatomie pathologique à la Faculté

« L'étude des anciennes théories, les efforts pour en créer de nouvelles, peuvent être loués comme des amusements de l'esprit, pourvu qu'elles ne servent qu'à rallier les faits et qu'on soit prêt à les abandonner dès qu'un fait leur résiste... »

(LAENNEC : Préface à la deuxième édition du *Traité de l'auscultation médiate.*)

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
1930

A LA CHÈRE MÉMOIRE DE DENISE BOUISSON

A MES PARENTS

Pour toute leur tendre sollicitude.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur Fernand BEZANÇON

Professeur de clinique médicale à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur,

je dois d'avoir terminé ce travail. Ce n'est pourtant là qu'une seule des raisons de mon immense gratitude. J'aimerais lui dédier cette thèse en témoignage de ma fidèle et respectueuse affection.

A MON MAITRE

M. le Professeur Gustave ROUSSY

Professeur d'Anatomie pathologique à la Faculté
Directeur de l'Institut du Cancer
Membre de l'Académie de médecine
Officier de la Légion d'honneur,

je voudrais exprimer ma fierté de compter parmi ses élèves et ma profonde reconnaissance pour les bienveillants et précieux conseils qu'il ne m'a jamais ménagés.

A MES MAITRES

M. le Professeur Pierre TEISSIER

Professeur de Clinique des maladies infectieuses
Membre de l'Académie de Médecine ;

M. le Docteur L. BABONNEIX

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis (annexe Grancher) ;

M. le Docteur H. GRENET

Médecin de l'Hôpital Bretonneau ;

M. le Docteur G. MILIAN

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis ;

M. le Docteur Louis RAMOND

Médecin de l'Hôpital Laennec ;

en témoignage de profonde gratitude pour tant de bienveillance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

M. le Professeur ACHARD (1919-1920),
M. le Professeur MAUCLAIRE (1920-1921).

Externat :

M. le Docteur CAPETTE (1921-1922),
M. le Professeur HARTMANN (1921-1922),
M. le Professeur H. CLAUDE (1922-1923),
M. le Docteur PAISSEAU (1922-1923),
M. le Docteur TOURAINE (1922-1923),
M. le Professeur BEZANÇON (1923-1924),
M. le Docteur CLAISSE (1923-1924).

Internat provisoire :

M. le Professeur agrégé Ch. RICHET (1924-1925),
M. le Docteur A. BAUMGARTNER (1924-1925),
M. le Docteur Marcel PINARD (1924-1925).

Internat :

M. le Docteur H. GRENET (1926),
M. le Docteur G. MILIAN (1927),
M. le Docteur Louis RAMOND (1927),
M. le Docteur L. BABONNEIX (1928),
M. le Professeur P. TEISSIER (1928),
M. le Professeur F. BEZANÇON (1929).

A MES AUTRES MAITRES

MM. les Docteurs :

René MOREAU, Professeur agrégé, médecin des hôpitaux ;

J. QUÉNU, F. d'ALLAINES, Professeurs agrégés, Chirurgiens des Hôpitaux ;

M. P. WEILL, Paul JACQUET, GOUVERNEUR, L. DE GENNES,
Et. BERNARD, André JACQUELIN, COSTE, TURPIN, OBERLIN,
Médecins et Chirurgiens des Hôpitaux ;

P. BRAUN, J. MICHAUX, L. PÉRIN, André RAVINA.

A M. le Docteur GRIVOT
Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Saint-Antoine

A MES MAITRES
DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE LA FACULTÉ

MM. les Professeurs agrégés Roger LEROUX et Ch. OBERLING

en remerciement des précieux conseils qu'ils ont bien voulu me donner.

A René HUGUENIN

Ancien interne, lauréat des hôpitaux de Paris
Médecin assistant du Centre anti-cancéreux de la Banlieue parisienne
Préparateur du Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté

surtout, il est juste de dédier ce travail entrepris à son instigation, œuvre de son agissante amitié, œuvre aussi d'une collaboration qui m'est précieuse.

A M. le Docteur J. ROUILLARD

Médecin de l'hospice Debrousse

en témoignage de respectueuse affection.

A. M. le Docteur J. REILLY

Chef du Laboratoire de l'hôpital Claude-Bernard

en hommage d'admiration, de reconnaissance et de respectueuse amitié.

A MES COLLÈGUES ET CHERS AMIS

Théo LAENNEC et Maurice LALLEMANT

DU MÊME AUTEUR :

1. **Sur un cas de fièvre typhoïde ataxo-adynamique très rapidement guérie par un stock-bactériophage anti-Eberth,** *en collaboration avec* MM. Ch. Richet fils et E. Azérad. — *Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris,* 6 juin 1924, pp. 838-841, 1 fig.
2. **Néphrite scarlatineuse du nourrisson,** *en collaboration avec* M. H. Grenet. — *La Semaine médicale des Hôp. de Paris,* 5 juillet 1926.
3. **Remarques sur l'étiologie des convulsions de l'enfance.** — *Gazette médicale du Centre,* 15 décembre 1926.
4. **Un cas de polyadénomatose du gros intestin,** *en collaboration avec* M. H. Grenet. — *Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris,* 29 octobre 1926, et *La Semaine méd. des Hôp. de Paris,* 15 janvier 1927, 1 fig.
5. **Deux cas de tétanos guéris par la sérothérapie,** *en collaboration avec* M. H. Grenet. — *Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris,* 10 décembre 1926, pp. 1707-1711.
6. **Maladie mitrale d'origine hérédo-syphilitique probable,** *en collaboration avec* M. H. Grenet. — *Bull. Soc. de Pédiatrie,* décembre 1926.
7. **Les sclérodermies,** *en collaboration avec* T. Laennec. — *Rev. gén., Gaz. des Hôp.,* 22 janvier et 29 janvier 1927.
8. **Un cas de varicelle maligne,** *en collaboration avec* M. H. Grenet. — *Bull. Soc. de Pédiatrie,* avril 1927.
9. **Remarques sur la sérothérapie antidiphtérique. Action comparée de divers sérums,** *en collaboration avec* M. H. Grenet. — *Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris,* 17 février 1927, pp. 164-169.
10. **Angiome ulcéreux de la face,** *en collaboration avec* M. G. Milian. — *Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.,* mars 1927.
11. **Morphaea atrophica,** *en collaboration avec* M. G. Milian. — *Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.,* 7 avril 1927.
12. **Maladie de Dühring; mort par septicémie,** *en collaboration* avec M. G. Milian. — *Bull. Soc fr. Dermat. et Syphil.,* 7 avril 1927, et *Rev. fr. de Dermat. et de Vénér.,* avril 1927.
13. **Gangrène cutanée chez le lapin,** *en collaboration avec* M. G. Milian. — *Bull. Soc. fr. de Dermat. et de Syphil.,* mai 1927.
14. **Présence anormale de l'ovaire et de la trompe dans le méso-appendice, avec salpingite tuberculeuse,** *en collaboration avec* Baillis. — *Bull. Soc. Anat. de Paris,* mai 1927.
15. **Névrome plexiforme de la région occipitale,** *en collaboration avec* Baillis. — *Bull. Soc. Anat. de Paris,* 2 juin 1927.
16. **Eléphantiasis vulvaire,** *en collaboration avec* M. G. Milian. — *Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.,* 9 juin 1927, et 7 juillet 1927.
17. **Chancre tuberculeux chez un nourrisson,** *en collaboration avec* M. G. Milian. — *Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.,* 9 juin 1927.
18. **La vaccinothérapie dans les broncho-pneumonies de l'enfant,** *en collaboration* avec M. H. Grenet. — *Gaz. des Hôp.,* 6 juillet 1927.
19. **Syphilis acquise chez un enfant,** *en collaboration avec* M. G. Milian. — *Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.,* 7 juillet 1927.
20. **Tumeurs multiples sur lupus,** *en collaboration* avec MM. G. Milian et L. Périn. — *Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.,* 7 juillet 1927.

21. **Intoxication fébrile par le Dial. Fièvre barbiturique,** *en collaboration avec* M. Paul Jacquet. — *Bull. Soc. méd. hôp. de Paris,* 28 juillet 1927, pp. 1213-1215, 1 fig.
22. **Cancer œsophagien à cellules cylindriques. Son origine bronchique possible,** *en collaboration avec* R. Huguenin. — *Soc. anat. de Paris,* 2 février 1928, in *Annal d'Anat. pathol.,* t. 5, n° 2, février 1928, pp. 213-216.
23. **Paralysie infantile avec inégalité pupillaire et signe de Babinski,** *en collaboration avec* M. L. Babonneix. — *Bull. Soc. de Pédiatrie,* février 1928.
24. **Epithélio-sarcome du sein,** *en collaboration avec* M. Rouhier. — *Soc. anat. de Paris,* 1er mars 1928, in *Annales d'Anat. pathol.,* t. 5, mars 1928, 2 fig.
25. **Les malformations cardiaques en rapport avec l'hérédo-syphilis,** *en collaboration avec* M. L. Babonneix. — *Gaz. des Hôp.,* 24 mars 1928.
26. **Hypertélorisme oculaire,** *en collaboration avec* M. L. Babonneix. — *Bull. Soc. de Pédiatrie,* mars 1928.
27. **Localisation sur le diaphragme d'une lymphogranulomatose maligne,** *en collaboration avec* P. Chêne et R. Lifschitz. — *Soc. anat. de Paris,* 3 mai 1928, in *Ann. d'Anat. path.,* t. 5, n° 5, mai 1928.
28. **Atrophie optique liée à l'hérédo-syphilis,** *en collaboration avec* M. L. Babonneix. — *Bull. Soc. de Pédiatrie,* mai 1928.
29. **Rétrécissement congénital de l'isthme de l'aorte,** *en collaboration avec* M. L. Babonneix. — *Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris,* 6 juillet 1928, pp. 1172-1175.
30. **Granulie et tuberculose miliaire, à topographie lobaire,** *en collaboration avec* R. Huguenin. — *Soc. anat. de Paris,* 5 juillet 1928, in *Annales d'Anat. pathol.,* t. 5, n° 7, juillet 1928.
31. **Un cas d'ostéopathie spéciale chez un homme de vingt-deux ans (Ostéite atrophiante chronique, diffuse et progressive),** *en collaboration avec* MM. L. Babonneix et P.-R. Bize. — *Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris,* 20 juillet 1928, pp. 1248-1255, 2 fig.
32. **Tumeur sudoripare du cuir chevelu,** *en collaboration avec* A. Dupont. — *Soc. Anat. de Paris,* 8 nov. 1928, in *Annales d'Anat. pathol.,* t. 5, n° 9, 2 fig.
33. **Les obésités.** — *Rev. gén. in Gaz. des Hôp.,* 8-15 décembre 1928.
34. **Evolution d'une gestation normale après opération de Portes. Examen histologique de la cicatrice utérine,** *en collaboration avec* MM. E. Lévy-Solal et T. Laennec. — *Soc. d'Obstétrique et de Gynécologie,* 10 décembre 1928, 2 fig.
35. **Aortite oblitérante suivie de mort rapide chez un syphilitique jeune,** *en collaboration avec* A. Ravina et Cl. Launay. — *Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris,* 18 janvier 1929.
36. **Examen bactériologique de la gorge et du nez. Cuti-réaction à la tuberculine. Examen des liquides de ponction,** in numéro spécial : Comment lire une analyse ? — *Le Monde Médical,* 19 mai 1929.
37. **Apparition rapide de la sclérose dans les processus gangréneux aigus du poumon. Etude anatomique de trois cas,** *en collaboration avec* MM. F. Bezançon, E. Etchegoin et J. Celice. — *Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris,* séance du 28 juin 1929.
38. **Le revêtement de l'alvéole pulmonaire. Ses destinées pathologiques.** Revue critique, *en collaboration avec* R. Huguenin et P. Foulon. — *Ann. d'Anat. pathol.,* t. VI, n° 7, juillet 1929, pp. 775-805, 3 fig.
39. **Etude anatomo-clinique d'une asphyxie tuberculeuse aiguë,** *en collaboration avec* M. F. Bezançon. — *Ann. d'Anat. path.,* t. VI, n° 8, novembre 1929, pp. 1089-1098, 4 fig.
40. **Recherches expérimentales sur les réactions pathologiques initiales de l'alvéole pulmonaire,** *en collaboration avec* R. Huguenin. — *Réunion plénière de la Soc. Anat. de Paris,* 8-9 octobre 1929, in *Ann. d'Anat. pathol.,* t. VI, n° 9, déc. 1929, 7 fig.

DÉFINITION ET INTRODUCTION

Que faut-il entendre par le mot « granulie » ? Quelle est son exacte définition ? Correspond-il à un syndrome clinique univoque ? Représente-t-il au moins une lésion tuberculeuse toujours identique à elle-même, ou un processus pathogénique constant ?

Dans l'état actuel des choses, on ne saurait répondre à ces questions de façon précise. Le temps n'est plus où l'on pouvait, cliniquement, identifier la « granulie » à la forme la plus bruyante, la plus aiguë, la plus fatalement mortelle de la généralisation tuberculeuse : des granulies migratrices, discrètes, curables, chroniques..., ont vu, depuis, successivement le jour.

Dans les domaines de la radiologie, de l'anatomie macroscopique, de l'histologie, la granulie revêt un polymorphisme plus grand encore.

Les définitions anatomiques en varient d'un pays à l'autre, d'une école à l'autre, suivant les interprétations pathogéniques qu'ont suscitées chez leurs auteurs les divers aspects rencontrés.

De nombreux termes ont été créés, qui « désignent parfois à peu près les mêmes choses », si nombreux, si divers, si obscurs souvent, qu'il est malaisé de comprendre l'exacte signification de chacun d'eux et d'apprécier les synonymies.

Tant et si bien que certains auteurs veulent supprimer le vocable même de « granulie ». Inconnu à l'étranger, né en France d'une erreur engendrée par les travaux de l'Ecole allemande, il ne traduit plus, en effet, dans l'esprit de quelques médecins, que des diversités cliniques et anatomiques et n'a plus pour eux aucune signification précise.

Nous le conserverons cependant. Mais, en l'encadrant de guillemets, nous nous sommes proposé d'indiquer que nous lui donnons le sens le plus large, sans préjugé clinique, ni histologique, ni pathogénique.

Nous étudierons ici ces formes de la tuberculose des poumons qui ont pour substratum les lésions que Laennec appela *granulations* et *tubercules miliaires*.

Or, le problème est d'importance : les manifestations cliniques qui révèlent au médecin la formation et l'évolution de ces nodules sont des

plus variables ; les circonstances même qui entourent leur apparition sont autant de données cliniques du problème de l' « immunité » dans la tuberculose.

Les aspects des formations miliaires sont si divers qu'ils représentent, en miniature, tous les groupements histologiques, tous les processus dégénératifs ou constructeurs de la tuberculose pulmonaire. De celle-ci, le nodule miliaire n'est qu'une forme anatomique, mais la plus jeune souvent, la plus petite en tout cas et, partant, la plus facile à étudier ; à ce seul titre, il vaut qu'on l'examine de près, qu'on cherche à connaître sa genèse et son « devenir ».

Le cadre de notre travail nous semble ainsi exactement défini.

Une fois étudiées les manifestations cliniques d'une affection et les altérations organiques qui en constituent le substratum, un essai de synthèse est nécessaire, un essai de mise en parallèle des divers renseignements recueillis ; il permet seul d'identifier des types anatomo-cliniques. On peut alors, en comparant ses propres observations entre elles, en les comparant aussi à celles que d'autres ont faites dans des conditions analogues ou différentes, en s'aidant des données de la médecine expérimentale, tenter de saisir l'enchaînement des faits que l'on a constatés par une méthode de raisonnement déductive.

Ces diverses opérations de la méthode anatomo-clinique réalisent le plan de notre travail ; elles en formeront les principaux chapitres.

Vingt-cinq observations inédites constituent notre documentation. Elles nous ont semblé assez différentes les unes des autres, assez variées pour représenter la plupart des types cliniques et anatomiques des « granulies » pulmonaires.

HISTORIQUE

« Le fait est pourtant bien simple, et il n'y a pas tant à distinguer : la phtisie aiguë est une forme de la tuberculisation pulmonaire et n'est pas une maladie différente de la tuberculisation... »

(Michel Péter : Leçons de clinique médicale, t. II, 1879.)

L'histoire de la « granulie » se confond avec celle de la tuberculose. La connaissance que nous avons de sa nature morbide, de son origine et de ses manifestations cliniques n'a pu être acquise qu'après d'innombrables travaux. Il a fallu près d'un siècle de labeur, de découvertes, d'erreurs aussi, pour discerner parmi eux la vérité qui nous semble aujourd'hui si simple.

*
**

« Bayle s'est évidemment trompé en regardant ces granulations comme une espèce de production accidentelle différente des tubercules, et surtout en les considérant comme des cartilages accidentels; car, si son opinion était fondée, on les verrait quelquefois passer à l'état osseux, ce qui ne s'est jamais vu. En les examinant, au contraire, avec attention, on peut se convaincre que ces granulations se transforment en tubercules jaunes et opaques... »

C'est en ces termes que Laennec ouvrit le débat.

Après que Baillie et Wetter les eurent entrevues, les granulations tuberculeuses avaient été décrites par Bayle « d'une manière beaucoup plus exacte et plus complète qu'on ne l'avait fait jusqu'à lui » (Laennec).

Les « granulations grises » lui apparaissaient comme des grains lenticulaires très saillants, d'un beau blanc luisant, résistantes, d'une dureté semblable à celle du cartilage, jamais opaques et ne se ramollissant jamais. On pourrait s'étonner que la description de Bayle fût si différente de celle que nous donne Laennec. C'est que l'attention de l'auteur des *Recherches sur la phtisie* avait été attirée surtout par ces petits corps

durs que l'on sait maintenant être des granulations fibreuses (Bard) ; les observations anatomiques, et surtout cliniques, qu'il nous a laissées, ne laissent aucun doute à cet égard (1). Les granulations étaient à ses yeux si particulières, si différentes de toutes les autres « productions accidentelles » du poumon, qu'elles devinrent le substratum de la « phtisie granuleuse », l'une des six espèces de phtisie qu'il a décrites.

« Production accidentelle » ? La granulation grise l'était-elle bien en réalité, comme Bayle l'avait cru, comme Laennec l'admettait lui-même ? Andral dira d'elle plus tard : « La lésion que Bayle a décrite sous le nom de granulation n'est souvent autre chose qu'une fraction de lobule pulmonaire frappée d'induration grise par suite d'un travail d'inflammation dont elle a été le siège... On voit d'abord, disséminés au sein d'un certain nombre de lobules, des points rouges, simplement hyperhémiés; d'autres points sont rouges aussi, et de plus ils sont devenus friables et imperméables à l'air ; d'autres enfin offrent la couleur grise et l'état d'induration qui appartiennent à la phlegmasie chronique. Qui ne voit que ces altérations diverses ne sont que des degrés différents d'un état morbide de même nature, et que, si la fraction du lobule hépatisée en rouge ne peut pas être appelée un produit accidentel, il n'y a non plus aucune raison pour accorder ce nom à cette même fraction de lobule devenue grise et dure ? »

Il est assez piquant de constater aujourd'hui que Bayle, Laennec, Andral, avaient déjà tout entier posé le problème de la nature et du siège des granulations.

La granulation était-elle une formation différente du tubercule ?

Etait-elle une production accidentelle ou une « lobulite partielle grise et dure », une formation interstitielle ou alvéolaire, comme l'on dirait aujourd'hui ?

Cette dernière question n'est pas encore actuellement, comme nous le verrons, complètement éclaircie.

Laennec résolut la première : « Il me paraît indubitable, écrit-il, qu'il n'y a d'autres différence entre les uns et les autres (les tubercules miliaires et les granulations) que celle qui existe entre un fruit mûr et un fruit vert. »

Cette phrase, restée célèbre, résume toute la doctrine de Laennec. Granulations, tubercules miliaires, infiltration, n'étaient que des stades différents d'une même lésion ; les formations les plus jeunes, les granulations, « exactement arrondies ou ovoïdes », différant « des tubercules ordinaires par l'uniformité de leur volume et leur transparence incolore »,

(1) La « phtisie granuleuse » n'avait en effet, dans son esprit, aucun des caractères cliniques de la maladie aiguë identifiée depuis sous le nom de granulie.

sont « ordinairement disséminées en quantité innombrable dans l'étendue d'un poumon souvent tout à fait sain, d'ailleurs ». Lorsqu'on les incise, « on trouve au centre un point jaune et opaque, indice non équivoque du commencement de leur transformation en tubercules jaune cru ».

L'augmentation de volume des granulations ou leur « conglomération » réalisait les tubercules ; la conglomération des tubercules formait les infiltrations.

Tout se ramenait, en somme, au tubercule ; il était le véritable substratum de la phtisie.

Au nom de la méthode anatomo-clinique, l'unité de celle-ci fut proclamée.

Restait à identifier des types anatomo-cliniques. « Grand peintre de la phtisie chronique », disent Hérard, Cornil, Hanot, préoccupé avant tout de « subordonner la gravité des symptômes à l'étendue des lésions », Laennec a laissé dans l'ombre ce que l'on devait appeler plus tard la granulie aiguë.

Persuadé que les granulations étaient des tubercules jeunes, que les tubercules ramollis seuls réalisaient la phtisie et pouvaient entraîner la mort, il n'admettait guère que celle-ci pût être la conséquence de l'envahissement des poumons par les granulations : « Lorsqu'il y a, dit-il, un grand nombre de tubercules, même très petits, dans le poumon, la mort survient quelquefois avant qu'aucun d'eux soit arrivé à un degré de ramollissement tel que la matière tuberculeuse ait pu s'ouvrir dans les bronches et donner lieu à une excavation ulcéreuse. Mais ce cas est fort rare et ne se voit guère sans qu'il existe, outre la phtisie, quelque autre affection également grave, ou capable au moins de hâter la mort. »

Admettre, en effet, que la maladie et la mort pussent être dues aux seules granulations eût été atténuer l'harmonie de sa doctrine, revenir à « l'erreur de Bayle », à l'entité anatomo-clinique de phtisie granuleuse. Laennec ne le pouvait, sans se contredire. Mais, s'il laisse de côté ce que nous appelons aujourd'hui les granulies aiguës primitives, s'il préfère expliquer la mort qui la termine par « quelque autre affection », il décrit avec le plus grand soin ces éruptions de tubercules miliaires ou de granulations, secondaires au développement des tubercules, ou crus, ou excavés ; c'est que de tels faits constituaient le meilleur de ses arguments. La coexistence des diverses lésions était, pour lui, la meilleure preuve de leur identité.

Louis, le premier, eut l'idée que la diffusion des tubercules pouvait intervenir plus que leur maturité et leur ramollissement dans la genèse de cette phtisie aiguë qu'on voyait survenir chez des phtisiques anciens ou peu atteints, porteurs de « deux ou trois tubercules crétifiés ou ostéopétrés ».

Andral ajouta un chapitre à la « phtisie aiguë » naissante : sa forme suffocante, caractérisée par « une dyspnée très considérable, semblable à celle qui accompagne ordinairement les affections organiques du cœur »; il trouvait à l'autopsie de tels malades « le parenchyme des deux poumons comme criblé d'innombrables *tubercules* ».

La phtisie aiguë était identifiée : anatomiquement par la diffusion et le petit volume des lésions, et cliniquement par deux de ses principaux symptômes : la fièvre et la dyspnée. L'unité affirmée par Laennec subsistait encore.

Il fallait pour que la doctrine de celui-ci restât entière, que l'identité de ces lésions miliaires avec les gros tubercules et les infiltrations fût toujours admise. Il fallait que l'on pût rapprocher cliniquement cette phtisie aiguë de la phtisie chronique.

Or, le doute survint dans les esprits. Andral n'écrivait-il pas : « Les symptômes qu'elle produit (la phtisie aiguë)... ne sont plus ceux qui caractérisent ordinairement la présence des tubercules dans le poumon? »

Fournet pensa que le développement de la tuberculose miliaire, seul substratum anatomique de la phtisie aiguë primitive, pourrait bien être la « conséquence de la fièvre » dans cette maladie qu'il nomme « fièvre hectique aiguë », où les phénomènes généraux prédominent toujours sur les phénomènes locaux.

Leudet alla plus loin encore ; il fut bientôt convaincu que la phtisie aiguë n'avait pas de substratum anatomique précis, que les lésions ne pouvaient expliquer des symptômes qui variaient avec chaque individu.

Waller, de Prague, osa, le premier, en donnant de la maladie la première description complète, insister sur ses caractères si particuliers, et la séparer complètement de la phtisie.

Quand Stokes, quand L. Colin eurent montré que la phtisie aiguë procédait par véritables épidémies saisonnières, à l'instar d'une maladie générale, que sa physionomie variait suivant les années, quand Graves eût décrit, après Andral, cette « asphyxie tuberculeuse aiguë » d'allure si spéciale, il sembla que rien ne devait plus unir la phtisie aiguë et la phtisie chronique.

Celle-là pouvait, certes, succéder à celle-ci, mais il n'y avait plus entre elles aucune identité.

La clinique avait commencé d'ébranler l'édifice uniciste de Laennec ; l'anatomie pathologique allait achever sa destruction.

De l'histologie naissante procédèrent les travaux de Lebert ; la connaissance du « corpuscule tuberculeux » sembla tout d'abord donner raison à Laennec, qui considérait les tubercules comme des « productions accidentelles » capables de vivre, de croître et de se modifier par elles-mêmes.

Reinhardt montra bientôt que les infiltrations et les gros tubercules n'étaient autres choses que des lésions inflammatoires des alvéoles, que le « caséum » n'était, comme l'avait dit Broussais, que « du pus épaissi » ; la nature « inflammatoire » de la phtisie qu'avait prônée l'adversaire de Laennec devint certaine. Virchow, puis Langhans, étudièrent la structure histologique du tubercule jeune : formée d'amas cellulaires organisés en « follicules », la granulation grise de Virchow était une véritable néoplasie, susceptible d'ailleurs de subir la transformation caséeuse. Elle seule constituait par sa structure spéciale une véritable « production accidentelle » ; elle seule méritait le nom de tubercule, substratum de la *tuberculose*.

Quand Virchow eût démontré que les infiltrations, que la « pneumonie caséeuse », ne contenaient pas de néoplasies grises, de follicules, l'erreur de Laennec sembla évidente ; l'abandon de sa doctrine uniciste, cette « pétition de principes » (Jaccoud), s'imposa.

La doctrine dualiste la remplaçait: il existait désormais deux phtisies; la phtisie pneumonique, d'origine « inflammatoire » ; et la phtisie tuberculeuse, expression d'une diathèse congénitale, la tuberculose. Mais si les infiltrations et les granulations pouvaient exister séparément, leur coexistence — ou leur succession — était aussi fort couramment observée ; il fallait l'expliquer.

Buhl affirma que le développement de la tuberculose était la conséquence de la « résorption des produits d'un foyer caséeux », existant quelque part dans l'organisme.

On connaît l'adage célèbre de Niemeyer : « Le pire pour un phtisique est de devenir tuberculeux. »

Toutes ces distinctions, ce dualisme, ces explications nées de l'hypothèse que notre esprit aurait aujourd'hui presque peine à concevoir, tant les mots phtisie et tuberculose sont pour nous synonymes, ne pouvaient guère contribuer à éclairer les contemporains de Reinhardt et de Virchow sur le cadre exact de la phtisie.

La confusion s'accrut encore. L'Ecole allemande faisait de la « granulation grise » le type de la lésion tuberculeuse ; ses conclusions furent mal comprises en France de certains médecins. On ne retint d'elles qu'une chose : c'est que la matière caséeuse était le seul substratum anatomique de la phtisie. Or, comme la phtisie évoquait encore, au pays de Laennec, l'idée de tubercules, Beau, Robin, Luys, le grand Trousseau lui-même, opposèrent la phtisie tuberculeuse, caséeuse, phtisie proprement dite, à la phtisie granuleuse, affection aiguë polymorphe qui réalisait la fièvre hectique aiguë de Fournet, l'asphyxie tuberculeuse aiguë de Graves, et avait pour substratum anatomique la « granulation fibroplastique ».

L'erreur était commise; Empis traduisait les idées de son temps, lorsqu'il décrivit, en 1865, cette maladie autonome : la granulie.

La description clinique d'Empis — à laquelle on ne pourrait reprocher qu'une trop grande schématisation des signes, faite pour les besoins de la cause — devait rester.

L'erreur, et le vocable qui la consacrait, n'eurent qu'un temps.

Des anatomo-pathologistes qui, comme Hérard et Cornil, restaient fidèles à la doctrine uniciste de Laennec en dépit des travaux de l'Ecole allemande, proclamaient hautement, dès 1867, l'identité de nature de la granulation et de la pneumonie caséeuse de Reinhardt.

Par les travaux de Grancher, en 1872, et Thaon, en 1873, l'unité de la phtisie était définitivement rétablie. L'histologie confirmait ce que le génie de Laennec avait échafaudé sur des observations anatomo-cliniques minutieuses.

Villemin, tout d'abord dualiste convaincu, à la manière d'Empis, avait été frappé par les observations de Léon Colin. Persuadé de la nature infectieuse de la « granulie », de son épidémicité, de son analogie avec d'autres maladies générales, telles que « la fièvre typhoïde, le typhus exanthématique et les fièvres éruptives », il avait entrepris d'en prouver la contagiosité et l'inoculabilité.

On sait comment ses expériences, les efforts conjugués d'Hérard et Cornil et de Chauveau avaient mis en évidence, dès 1866, la même nature parasitaire et infectieuse de la granulie et de toutes les lésions caséeuses et préparé la découverte de Koch.

Villemin et Grancher avaient, par des voies différentes, détruit les doctrines de Virchow et d'Empis.

La maladie granuleuse n'était plus une maladie autonome ; elle n'était qu'une forme de la tuberculose ou phtisie. Le nom de « granulie » disparut.

Pour un temps seulement ; car s'il est remplacé dans les ouvrages de la fin du dernier siècle par celui de « phtisie aiguë granuleuse », de « tuberculisation aiguë », il cessa, une fois que l'unité de la tuberculose fut universellement admise, d'être compromettant.

Comme les descriptions d'Empis subsistaient tout entières, on s'en servit, en France, pour désigner les accidents si particuliers de la « phtisie aiguë granuleuse ». D'autant que le substratum anatomique en paraissait, lui aussi, bien particulier : c'était bien « l'éruption », dans les deux poumons, de fines granulations, analogues à de « petits grains de grêle », telles que les avait décrites Laennec. Leur structure histologique était celle de la néoplasie grise de Virchow, précisée par Langhans et Foerster ; elle constituait le « tubercule cellulaire », le follicule tuberculeux élémentaire.

Colberg, Schüppel, puis Lombard, avaient depuis longtemps montré que ces lésions se développaient dans les parois des capillaires du poumon. La célèbre loi de Buhl, pour aussi fantaisistes que fussent les déductions pathogéniques qu'en tirait son auteur, était confirmée par les travaux de Weigert. La « granulie », dans le cadre de la tuberculose, restait une véritable entité morbide, produite par l'irruption dans un vaisseau de produits caséeux : arrêtés dans le poumon, les bacilles y déterminaient la formation de granulations péri ou juxta-vasculaires, sans intéresser les alvéoles.

Les caractères de la maladie semblaient définitivement fixés ; cette conception pathogénique et anatomique si simple, si précise, semblait immuable. De fait, les quelques acquisitions dont s'enrichit la granulie dans les premières années de notre siècle ne parurent guère devoir la modifier : acquisitions cliniques, méthode de diagnostic précis par la radiographie, précisions histologiques aussi, fort importantes.

L'année 1922 est une date dans l'histoire de la maladie.

A l'autopsie de malades ayant succombé à la forme suffocante de la granulie, MM. Bezançon et Braun constatèrent, en regardant de près les lésions, qu'elles n'avaient pas les caractères de la granulation miliaire décrite par Laennec, que les nodules n'étaient pas exactement arrondis, qu'ils étaient manifestement alvéolaires, de siège lobulaire, comme en témoignait leur groupement en corymbe. L'histologie confirma pleinement ces constatations macroscopiques.

La forme suffocante de la granulie ne méritait donc pas de faire partie de l'entité « granulie » telle qu'on la définissait.

Le démembrement anatomo-clinique de la granulie était commencé, puisque les formes asphyxiques, les formes presque exclusivement pulmonaires semblaient bien dues à des lésions non pas interstitielles, mais alvéolaires. Ces constatations ont conduit Letulle et M. Bezançon à préciser les deux lésions: le *tubercule miliaire,* lésion fondamentale, *primum movens* de toute tuberculose pulmonaire, et la *granulation tuberculeuse,* lésion rare, seule expression de la « granulie », de la dissémination bacillaire massive par voie sanguine.

A la même époque, s'élaborait en Allemagne la classification histologique d'Aschoff de la tuberculose. Une large place y est faite à la « tuberculose miliaire hématogène », c'est-à-dire à la granulie.

Le centenaire de la Société Anatomique de Paris en 1926 fut l'occasion de la confrontation de la thèse française, soutenue par Maurice Letulle et des conceptions allemandes qu'exposait M. de Meyenburg.

Or, la classification des lésions miliaires du poumon, tel que l'ont faite Maurice Letulle et M. Bezançon, n'a pas été sans soulever bientôt des objections.

L'étude des « granulies froides » par MM. Burnand et Sayé, par M. Rist et ses collaborateurs, semblerait devoir achever le démembrement anatomo-clinique commencé par les travaux de MM. Bezançon et Braun. Diverses observations publiées par MM. Brulé, Huguenin et Foulon, par Huguenin et par nous-même peuvent faire penser que certains cas de « granulie » généralisée authentique, à forme typhoïde, ont pour substratum des lésions alvéolaires, non folliculaires, répondant aux tubercules miliaires les plus typiques décrits par Letulle et M. Bezançon, Les travaux extrêmement importants publiés par Huebschmann et Arnold en Allemagne, par Korteweg en Autriche, permettent d'envisager les lésions miliaires du poumon sous un jour nouveau.

Le problème des « granulies » est à l'ordre du jour.

*
**

Bien qu'elles appartiennent plus à l'actualité qu'au passé, nous avons insisté longuement sur les dernières étapes de l'histoire des lésions miliaires du poumon. C'est qu'elles nous semblent justifier notre travail. Nous ne l'aurions pas tenté si des acquisitions histologiques récentes ne nous avaient fait espérer d'apporter à la question des « granulies » quelques précisions. Nous voulons parler surtout des recherches qui ont permis de mieux connaître la morphologie, la physiologie et la pathologie du revêtement cellulaire de l'alvéole pulmonaire ; il est apparu depuis quelques années doué de propriétés telles. que ce que le bon sens se refusait à admettre devient évident.

ÉTUDE CLINIQUE

L'absence de cadre clinique bien défini rend malaisée la description clinique des formes de la « maladie ».

Faut-il faire, à côté d'elles, une place aux septicémies tuberculeuses, à ces états que Landouzy et son école ont identifiés et dont le plus caractéristique est la typho-bacillose ?

Faut-il, au contraire, limiter notre description aux formes aiguës, isolées parmi toutes les manifestations de l'infection bacillaire, adopter en somme les idées d'Empis sur la maladie granuleuse ?

Le but que nous sommes proposé semble définir assez nettement le cadre clinique que nous devons nous fixer.

Ce serait l'élargir de façon inopportune que d'envisager la typho-bacillose dans la description symptomatique. Réduire celle-ci aux seules granulies aiguës, nonobstant les allures très spéciales de la « granulie » d'Empis, serait méconnaître les constatations radiologiques et anatomiques que certains auteurs ont pu faire.

Nous envisagerons tous les cas où les clichés radiographiques, où l'autopsie ont pu montrer dans les poumons, en nombre plus ou moins considérable, les foyers tuberculeux circonscrits, limités, petits, les petits grains, les nodules « granuliques ».

Nous laisserons de côté, bien entendu, les manifestations viscérales diverses, non pulmonaires, si elles ne font pas partie du tableau de granulie généralisée et si elles sont dues à une localisation lésionnelle exclusive.

***

Même ainsi posé, le problème reste délicat. Les manifestations cliniques que nous avons à étudier sont fort diverses.

Les unes ont une évolution aiguë mortelle et réalisent la forme de tuberculose la plus grave qui soit.

D'autres, au contraire, sont l'expression d'une invasion bacillaire torpide ; elles sont extrêmement discrètes et permettent une longue survie.

La granulie survient parfois chez des sujets en apparence bien portants, est véritablement primitive cliniquement. Elle n'est souvent aussi qu'un épisode terminal de l'évolution d'une tuberculose chronique.

Aiguës ou chroniques, mortelles ou curables, primitives ou secondaires, les « granulies » sont d'une identification toujours difficile. Les pires erreurs sont possibles, tant il existe d'elles peu de signes qui soient des critères absolus.

Aussi chaque forme a-t-elle été discutée, dans son existence même, et les différents auteurs en interprètent souvent les signes suivant l'idée qu'ils se font de la maladie et de son substratum anatomique.

FORMES AIGUËS ET SUBAIGUËS

C'est dans les conditions les plus variables qu'elles vont apparaître. Tantôt la maladie se manifestera réellement comme une affection primitive, et il faudra alors au médecin une sagacité rare pour la dépister. Il se trouvera en présence d'une maladie aiguë générale dont le diagnostic, malgré de nombreux signes différentiels, ne repose guère que sur des signes cliniques négatifs.

Dans d'autres cas, c'est un syndrome pulmonaire qui attire tout d'abord l'attention : une dyspnée effroyable, associée ou non à des signes de broncho-pneumonie, à des signes de bronchite diffuse. Si la granulie survient chez un tuberculeux reconnu, les mêmes difficultés surgissent, dès qu'il s'agit de savoir quelle est exactement la cause de l'altération de son état général.

Enfin, à toutes les manifestations qui accompagnent l'éclosion des tubercules miliaires, s'en ajoutent d'autres qui peuvent venir masquer complètement, pour un temps tout au moins, le tableau clinique déjà si peu caractéristique de la granulie aiguë. Elles tiennent soit à la symptomatologie prédominante d'un foyer tuberculeux caséeux plus ou moins important, soit à des modifications humorales ou sanguines, soit à une atteinte organique prépondérante dans la généralisation des foyers tuberculeux.

A côté de cette symptomatologie si riche, si diverse dans les formes aiguës, y a-t-il des signes quelque peu caractéristiques, capables d'apporter au médecin hésitant une certitude quelconque ? Certes, la constatation des bacilles peut aider au diagnostic; mais ils manquent parfois dans les crachats, et la recherche du bacille dans le sang donne des résultats inconstants et souvent trop tardifs. Une seule méthode est susceptible d'éclairer le clinicien : la radiographie des poumons.

CIRCONSTANCES D'APPARITION

L'on conçoit que les circonstances même de l'apparition de la granulie aiguë, qui sont extrêmement variables, aient été particulièrement étudiées : elles touchent au problème de l'immunité dans la tuberculose.

Déjà Fournet, puis Leudet se demandaient pourquoi, placés dans des conditions analogues, certains malades étaient atteints de phtisie aiguë et d'autres de phtisie chronique. Nous avons vu comment la question a pu se trouver cliniquement résolue en apparence par la séparation pure et simple de la phtisie chronique et de la maladie granuleuse, celle-ci étant une maladie autonome, contagieuse et épidémique.

Les travaux de Grancher montrant que la tuberculose de l'adulte n'est que le réveil d'une tuberculose contractée dans l'enfance, la connaissance de l'allergie et des modifications humorales qui accompagnent l'évolution de la tuberculose, des surinfections bacillaires, précisent le problème et le limitent; la description des « granulies froides », des granulies curables semble mettre plus en valeur encore le rôle joué par le « terrain », dans le déterminisme de la dissémination miliaire et de ses conséquences pour l'organisme.

L'étude anatomique nous permettra peut-être d'envisager de plus près les données du problème.

Les circonstances dans lesquelles éclatent cliniquement les diverses formes de la granulie aiguë sont autant de faits capables d'éclairer le clinicien sur les causes de la « rupture d'immunité ».

On retrouve dans les antécédents immédiats de certains malades un phénomène capable d'expliquer la dissémination bacillaire. Peu avant le début des accidents granuliques est survenue une de ces *maladies infectieuses* dites « anergisantes » ou mieux « phtisiogènes » (Ribadeau-Dumas).

La grippe, la rougeole, la fièvre typhoïde ou la vaccination antityphoïdique (N. Fiessinger, cas d'Henry Bourgeois), la coqueluche, voire l'érysipèle et la scarlatine, le rhumatisme articulaire aigu, la diphtérie, la maladie du sérum..., sont autant de circonstances à l'occasion desquelles survient la maladie.

Parfois celle-ci éclate dans le cours même de cette cause déclenchante. Tous les médecins ont pu observer de tels faits : une rougeole terminée par une granulie, une fièvre typhoïde dont la défervescence ne se produit pas.

Nous avons vu survenir la dissémination miliaire au cours de la rougeole (obs. II) et de la coqueluche (obs. III); nous avons assisté à l'explosion suraiguë d'accidents granuliques au cours d'un érysipèle (obs. V).

Nous avons vu enfin la tuberculose aiguë suivre immédiatement l'apparition d'une scarlatine typique, comme dans les cas de DUMITRESCU-BALDWIN.

RÖGEL, en 1872, avait déjà, sur des seules constatations cliniques, établi de tels faits.

Plus souvent, ce n'est pas au cours même de la maladie déclenchante que survient la granulie, c'est après une phase plus ou moins longue pendant laquelle la santé peut être parfaite.

Au même titre que les maladies infectieuses aiguës, *les maladies chroniques* graves sont « l'occasion » de la granulie. Il est à peine besoin de rappeler qu'elle est une terminaisòn possible des cancers (cancers de l'œsophage surtout), des vieux ulcères gastriques, qu'elle s'observe chez des hémiplégiques grabataires, au cours du diabète, d'une néphrite chronique. Il s'agit alors souvent de vieillards et la maladie prend chez eux un aspect un peu spécial que nous envisagerons ultérieurement.

Des affections aiguës des voies respiratoires, une pneumonie, une broncho-pneumonie grippale précèdent souvent les premiers signes de la granulie. Est-il possible de penser à leur sujet qu'elles sont l'occasion de la dissémination granulique ? Les manifestations pulmonaires en foyer sont peut-être de même nature étiologique que les accidents qui leur succèdent cliniquement. De telles évolutions, en tout cas, rendent fort malaisée l'interprétation de la succession des faits.

Une grossesse se retrouve parfois dans les antécédents des femmes atteintes de granulie. Si l'apparition de celle-ci est rare au cours de la gestation, c'est le plus souvent quelques jours après l'accouchement qu'elle survient, ou au cours d'un allaitement prolongé. *L'avortement,* et surtout l'avortement provoqué, semble jouer le même rôle (obs. XV).

Dans tous ces cas, la granulie survient en somme à l'occasion d'une affection ou d'une étape physiologique, génératrices « d'anergie tuberculinique. »

Un foyer tuberculeux plus ou moins discret existait souvent avant l'apparition de la granulie, et se retrouve dans les antécédents.

Chez tel malade, l'interrogatoire peut révéler qu'il tousse depuis de longs mois, qu'il a présenté parfois une hémoptysie peu auparavant (obs. IX).

LETULLE et M. HALBRON pensent que cette hémoptysie joue un rôle important dans la pathogénie de la miliaire. Mais elle n'est pas toujours témoin de l'existence d'un foyer pulmonaire tuberculeux plus ou moins ancien ; elle peut relever aussi, comme le pensent MM. RIST, ROLLAND, JACOB et HAUTEFEUILLE, du processus granulique lui-même.

Il s'agit parfois d'un foyer extrapulmonaire : adénopathie, tumeur

blanche, etc..., qui sont constatées cliniquement et qui permettent de préciser le point de départ de la granulie, surtout après une intervention chirurgicale intempestive. Il s'en faut, loin de là, que la clinique seule suffise le plus souvent à vérifier la classique loi que Buhl a formulée en 1857 et suivant laquelle un foyer caséeux se trouve toujours à l'origine de la tuberculose miliaire; s'il n'existe pas dans les poumons de lésions caséeuses, des recherches minutieuses permettent souvent — toujours, disent la plupart des auteurs — de les mettre en évidence au cours de l'autopsie, alors qu'elles étaient restées absolument latentes cliniquement. On trouve ainsi des altérations tuberculeuses des capsules surrénales (Walshe, Simon et Abel), des ganglions mésentériques (Bonrett, Acuna, Braschetto-Brian et Macera), de la trachée et des grosses bronches (Rossier), un abcès froid profond (Llambias, Mainini et d'Amato) ou une tuberculose rénale (obs. XV).

La granulie survient parfois après une longue phase de cette *septicémie bacillaire subaiguë*, décrite par Landouzy et M. Laederich. MM. F. Ramond, Brodin et Chabrun ont rapporté l'observation d'une femme de vingt-trois ans, chez laquelle un érythème noueux, une névralgie sciatique, un petit épanchement pleural ont précédé de quelques mois l'apparition de la miliaire. Kuhn et Goldscheider, Laydeker, von Muralt et surtout Marfan avaient signalé aussi cette phase de septicémie prémonitoire de la granulie avec érythème noueux. Chez une de nos malades (obs. XII), une pleurésie précéda de deux mois la granulie, après une longue phase d'amaigrissement, comme dans une observation de M. Paisseau et M^lle^ Boegner.

MM. Rist, Rolland, Jacob et Hautefeuille insistent sur la fréquence avec laquelle l'on retrouve cet épisode chez les malades atteints de granulie; nous ne l'avons noté que quatre fois, et toujours chez des adultes jeunes, parmi les quelque quarante observations que nous possédons.

La pleurésie, comme d'ailleurs tous ces accidents aigus, disséminés, transitoires, dont nous venons de parler, est-elle liée à cette phase de généralisation de la tuberculose et d'hypersensibilité que Ranke a identifiée ?

L'interrogatoire permet parfois de retrouver, dans les antécédents, des facteurs étiologiques importants. Les *fatigues*, le *surmenage* (recrues, sportifs), la mauvaise hygiène, les régimes intempestifs d'inanition (Ribadeau-Dumas), les chagrins aussi sont depuis longtemps considérés comme générateurs de tuberculose aiguë. Ce sont là des faits bien connus qui expliquent, en partie, de véritables épidémies de granulie; celles qui survenaient autrefois dans les casernes avaient contribué, grâce à L. Colin, à perpétrer l'erreur étiologique. Ces divers facteurs peuvent

expliquer aussi la fréquence des granulies chez les jeunes gens, chez les étudiants, chez certains ouvriers.

Dans divers cas, nous avons pu retrouver une *contagion* récente ; si la contagion joue, bien entendu, un rôle considérable chez l'enfant et surtout chez le nourrisson, si l'on peut parfois découvrir la source, elle ne semble intervenir chez l'adulte que si elle a été massive et durable. La contagion conjugale semble, à cet égard, la plus dangereuse. Son influence nous a semblé indiscutable dans trois de nos observations (X, XII, XXV).

Si, chez certains malades, on trouve les signes d'un *alcoolisme invétéré,* il n'est pas dit que, comme le pensait Lancereaux, celui-ci soit directement responsable de la dissémination miliaire. On trouve le plus souvent associés, en effet, les signes d'une lésion hépatique grave d'apparition récente (obs. VI et XX), qui réalise alors le type morbide décrit par Hutinel et Sabourin et permet de comprendre que l'alcoolisme n'a joué qu'un rôle indirect, par l'intermédiaire des lésions hépatiques que les travaux de M. Fiessinger ont montrées facteurs d'anergie tuberculinique.

D'autres circonstances peuvent se trouver à l'origine de la dissémination miliaire; les *interventions chirurgicales,* même les plus minimes, sur une lésion tuberculeuse ou même non tuberculeuse (Letulle et Halbron) (obs. I).

Le rôle du *traumatisme* portant sur un foyer tuberculeux paraît le même que celui de l'intervention chirurgicale. Il peut être invoqué parfois pour expliquer la prédominance des lésions miliaires sur tel ou tel organe; les classiques expériences de Schüller rendent son influence possible ; nous avons eu à le discuter à propos d'un malade (obs. XI) qui avait, quelques mois avant le début de la tuberculose miliaire, reçu des coups sur le thorax.

*
**

Toutes les circonstances qui entourent, qui précèdent l'apparition de la granulie sont autant de facteurs étiologiques que l'on a pu successivement invoquer. Il arrive que ceux-ci soient assez nets, assez probants, pour que l'on puisse assez aisément enchaîner les faits et « expliquer » la dissémination bacillaire et la rupture de l'immunité. Le plus souvent même, les « causes favorisantes » de la maladie apparaissent complexes, et l'on n'a que trop la possibilité de comprendre l'éclosion de la granulie (obs. XII).

Dans d'autres cas, au contraire, l'interrogatoire n'apprend rien qui soit propre à satisfaire l'esprit ou à aiguiller le diagnostic. La maladie est survenue en pleine santé, le premier signe pathologique en date est un signe de tuberculose miliaire.

Un cas particulier, et d'un intérêt doctrinal considérable, que nous retrouverons à propos du nourrisson, est celui de la *primo-infection* de l'adulte. On trouve alors chez les malades, non point certes la source exacte de la contagion, impossible à préciser le plus souvent chez l'adulte dans nos villes, mais la raison même de cette contagion récente : il s'agit de transplantés, d'exotiques, de campagnards, qui étaient restés jusqu'alors indemnes de toute infection tuberculeuse (obs. XI).

Nul doute que les épidémies de granulies observées dans les casernes et surtout à Paris, par L. Colin, et par Villemin lui-même, au siècle dernier, n'aient été largement favorisées dans leur éclosion par le fait que l'infection tuberculeuse était à cette époque moins répandue qu'aujourd'hui dans les campagnes, d'où arrivaient les jeunes recrues. D'ailleurs, des faits semblables ont été étudiés au cours de la dernière guerre dans les troupes indigènes, et particulièrement dans les contingents originaires du Sénégal, par M. A. Borrel et d'autres auteurs.

DÉBUT

Le début clinique de la granulie se fait de trois façons :

a) Ou bien, les premiers signes en sont masqués par ceux de la maladie déclenchante. C'est ainsi qu'au cours d'une rougeole, d'une coqueluche par exemple, dans la convalescence d'une fièvre typhoïde, le clinicien songera à la possibilité d'une tuberculose miliaire devant la persistance anormale de la fièvre, l'apparition de certains signes plus caractéristiques de tuberculose, l'inefficacité paradoxale d'un traitement (obs. I, II).

b) Ou bien les premiers signes en éclatent en pleine santé, sans que rien, ni fatigue, ni trouble antérieur, aient pu faire prévoir un début aussi brusque (obs. XI, XIX).

c) « D'ordinaire, la maladie se développe petit à petit, assez lentement... » (Hérard, Cornil, Hanot); le début proprement dit est précédé par une phase prodromique plus ou moins longue; celle-ci est constituée par des symptômes vagues, dont les plus constants sont la lassitude, l'amaigrissement, la fièvre; elle constitue un véritable *syndrome prémonitoire* de la granulie. Andral signale l'existence de celui-ci au début des « tuberculisations aiguës » secondaires aux phtisies chroniques torpides; Waller en fait seulement mention; il est décrit dans la plupart des observations de Fournet, de L. Colin, d'Empis.

Le début des symptômes vagues qui caractérisent le syndrome prémonitoire est souvent lui-même assez brusque et se fait de façon variable.

Après une infection, après un avortement (obs. XV), après l'une

quelconque des circonstances qui paraissent favoriser l'éclosion de la granulie, l'état général reste précaire; le malade « ne se remet pas ».

D'autres fois, c'est très progressivement qu'apparaissent les symptômes et les signes qui vont le caractériser.

Ce sont surtout des *altérations de l'état général.* Une lassitude intense, un malaise général que rien n'arrive à dissiper, une langueur particulière, l'envie insurmontable de s'étendre, de dormir, des courbatures, une paresse intellectuelle intense empêchent souvent au bout de peu de jours les malades de continuer leurs occupations; si, par un courage surhumain, ils n'abandonnent pas leur travail (obs. XV, XVI), ils en reviennent épuisés le soir et se mettent au lit dès le retour à la maison.

L'appétit disparaît bientôt complètement ; quelques troubles digestifs qui surviennent en même temps (légère diarrhée, douleurs à type de colique [obs. XIII], pesanteur gastrique) sont considérés le plus souvent par les malades comme la cause de cette anorexie.

Ils se sentent fiévreux; ils ont, le soir, la sensation qu'ils ont les tempes brûlantes et les mains glacées. Cette sensation de fièvre survient après quelques frissons vers quatre ou cinq heures du soir ; les sueurs nocturnes sont rares.

Si la température est prise, on constate qu'elle se maintient le plus souvent entre 37°5 et 38°; elle peut parfois osciller jusqu'à atteindre certains jours 38°5 ou 39°.

L'amaigrissement progresse à cette phase plus ou moins vite. Il nous a semblé peu marqué habituellement chez l'adulte.

A côté de ce malaise général intense, des *symptômes respiratoires discrets* prennent, lorsqu'on les retrouve par un interrogatoire minutieux, une fois que la maladie a atteint sa période d'état, une valeur diagnostique considérable : une petite toux sèche, souvent quinteuse, des douleurs thoraciques vagues, erratiques, bilatérales, parfois très intenses (obs. XVI), une dyspnée légère, survenant à l'effort ou spontanément.

Si l'altération de l'état général, si la toux inquiètent l'entourage du malade parfois, son attention est bien plutôt attirée par quelques *symptômes nerveux* à peu près constants. C'est, outre l'asthénie si profonde, une difficulté à se tenir debout, une « titubation » (Empis) particulière. ce sont des douleurs vagues, parfois à type névralgique (F. Ramond, Brodin et Chabrun) ou « crampoïdes, dans les jambes » (Trousseau, Michel Peter). Ce sont des vertiges, des éblouissements. Les malades sont « tristes, abattus, inquiets ». Le soir, ils se couchent épuisés et n'arrivent pas à trouver le sommeil; celui-ci vient-il, qu'il est agité de rêves, érotiques parfois, ou entrecoupé de cauchemars. Le matin, ils se

réveillent avec une céphalalgie occipitale qui s'atténue au bout de quelques heures pour apparaître à nouveau dans la journée.

Tels sont les symptômes que l'on peut retrouver dans la phase prodromique de la granulie. Ils sont rarement nombreux ; les plus constants et les plus importants sont l'asthénie, l'amaigrissement, la fièvre.

Quelquefois, au cours de cette période de « malaise indéterminé » (Jaccoud), surviennent des accidents révélateurs d'un foyer tuberculeux en évolution. Un épanchement pleural (obs. VIII, XXV) peut être parfois constaté ; des signes encéphalo-méningés précis (obs. XII), ou surtout une hémoptysie (obs. IX, XVI), ont rétrospectivement une valeur immense pour le diagnostic : ils sont capables aussi d'égarer le clinicien, car ils masquent les symptômes propres à la dissémination tuberculeuse. (V. *Formes masquées.*)

Cette phase prodromique de la tuberculose miliaire dure ordinairement de une à trois semaines ; l'état s'aggrave progressivement, le malaise augmente de jour en jour, la céphalalgie, l'insomnie deviennent très pénibles, la température monte peu à peu ; parfois surviennent des épistaxis. Un jour arrive, où le malade doit garder le lit. Il est alors entré dans la période d'état de la maladie. Il est à peine besoin de souligner les ressemblances de ce syndrome prémonitoire avec la phase d'invasion de la fièvre typhoïde. Mais cette phase prodromique peut durer beaucoup plus longtemps. Chez une de nos malades (obs. XV), elle a persisté pendant deux mois ; chez une autre, trois mois ; Mazzoti, Laydeker, Ferrer, ont vu des malades traîner pendant plusieurs mois avant qu'éclate la phase aiguë de la maladie. Dans ces cas, le plus souvent, l'évolution n'est pas constamment progressive ; on assiste à des rémissions passagères, suivies d'aggravations.

Nous avons vu qu'elle peut aussi être beaucoup plus courte (trois jours : obs. XIX) ou même pratiquement inexistante.

On ne peut s'empêcher de comparer la phase prodromique de la granulie aiguë à tout cet ensemble de signes qui précèdent la poussée évolutive de tuberculose pulmonaire, et en général le début clinique manifeste de la plupart des lésions tuberculeuses, aux signes d' « imprégnation tuberculeuse », à la « fièvre d'invasion tuberculeuse ». La multiplicité des signes, leur fugacité, leur évolution par poussées successives permettraient assez de supposer qu'ils témoignent de décharges bacillaires dans le sang, ainsi qu'il s'en produit dans toutes les septicémies tuberculeuses (Bergeron). Les épistaxis, les érythèmes, les taches purpuriques qu'on observe parfois, des signes méningés fugaces permettraient de rapprocher cette phase prémonitoire de la granulie de la forme de septicémie tuberculeuse dans laquelle ne sont produites que des lésions diffuses d'endocapillarite ou de congestion du type Yersin, ainsi que

différents auteurs l'ont montré expérimentalement, S. Arloing et Gougerot en particulier.

Il en est peut-être ainsi dans certains cas. La constatation du bacille tuberculeux dans le sang à cette phase (nous n'avons pas connaissance qu'elle fut jamais faite, et ceci pour la bonne raison que ce début est impossible à saisir cliniquement) pourrait le démontrer.

D'autres faits tendraient à prouver, au contraire, que la tuberculose miliaire est déjà réalisée au cours de ce syndrome prémonitoire, avant l'apparition des signes bruyants qui constituent la période d'état de la granulie.

On peut s'en rendre compte par l'étude de radiographies pulmonaires faites au cours de cette phase. Un de nos malades (obs. IV) présentait le « semis de fines taches » dans les deux poumons, quinze jours avant le début de la suffocation.

L'observation suivante est plus significative encore à cet égard.

Mme D..., âgée de vingt-trois ans, d'une santé toujours parfaite, rentre à Paris vers le 15 septembre 1927, d'un long voyage en automobile. Elle se sent le lendemain fatiguée, et sa fatigue augmente de jour en jour ; elle ne dort pas, elle n'a aucun appétit, elle éprouve des frissonnements pendant la nuit, qui durent une demi-heure environ. Elle ressent de vagues douleurs thoraciques, fugaces et erratiques ; elle se met à tousser, et cette toux non suivie d'expectoration la fatigue, le soir et la nuit surtout; elle est essoufflée après le moindre effort. Le docteur Lautmann, qui la voit le 23 septembre, la trouve pâle, amaigrie, très discrètement cyanosée. L'auscultation ne révèle pas chez elle de signes pathologiques. Le pouls est rapide ; la tension est à 9-6. M. Lautmann envoie sa malade à l'hôpital Laennec. Elle entre le 27 septembre 1927 dans le service de M. Louis Ramond, dont nous étions alors l'interne.

L'examen physique ne décèle chez elle aucun signe capable d'expliquer cette asthénie croissante, cette pâleur et cet amaigrissement. La température ne dépasse pas 38°. Malgré l'absence de tout signe stéthacoustique, l'hypothèse d'une tuberculose pulmonaire « au début » semble la plus probable, après élimination d'autres diagnostics possibles. Quelques jours après l'entrée, quelques crachats muqueux peuvent être recueillis. La recherche de bacilles tuberculeux y est faite au laboratoire de M. Rist; elle est négative. Un examen radioscopique est fait par M. Maingot ; il ne révèle rien d'anormal. Notre première hypothèse est bien près d'être abandonnée. Mais un cliché radiographique de contrôle nous apporte la vérité, fort inattendue : les deux plages pulmonaires sont occupées par le semis granulique le plus typique, le plus disséminé qui se puisse voir.

La malade est aussitôt envoyée dans sa famille, en Alsace ; ce n'est que quelques jours après son arrivée là-bas que la fièvre monte et que surviennent des crises de dyspnée intense.

La mort survient trois semaines après que la malade est sortie de Laennec.

Cette observation, quelque signification pathogénique que l'on veuille lui donner, semble mettre en évidence un fait qu'il est utile de souligner avant la description de la période d'état : la discordance entre les signes

cliniques et les lésions anatomiques, qui rend extrêmement difficile, sinon impossible, une rigoureuse systématisation symptomatique des formes de la maladie.

PÉRIODE D'ÉTAT

> « *Remarquez, je vous prie, que ce malade présenta réunis les deux types classiques de la phtisie aiguë : le type typhoïde et le type suffocant; que si, au début, domina le premier, ce fut le second qui régna dans les derniers jours de la maladie.* »
>
> (Michel Peter : Leçons de clinique médicale, t. II, 1879.)

Rien n'est plus variable que l'allure d'une « granulie généralisée ». Les circonstances dans lesquelles elle apparaît, le mode de dissémination du bacille, ses localisations sur les divers organes, les réactions propres à chaque individu devant l'infection tuberculeuse contribuent, tant dans le début de la maladie, que dans sa séméiologie à la période d'état, à faire varier à l'infini les types cliniques de la tuberculose miliaire. Il est donc nécessaire de faire tout d'abord l'analyse des différents signes rencontrés. Le groupement de ces signes, la prédominance d'un syndrome sur un autre réalisent les formes cliniques de la maladie ; celles qui sont décrites classiquement répondent aux groupements les plus fréquents. Mais les divers types peuvent s'intriquer : il nous semble que l'intrication même des divers syndromes est assez caractéristique de la granulie pour permettre de la reconnaître cliniquement.

I

SÉMÉIOLOGIE DES GRANULIES AIGUËS

1° MODIFICATIONS DE L'ÉTAT GÉNÉRAL

L'on est frappé souvent, dès qu'on approche le malade, par l'aspect qu'il présente.

Il est dans le décubitus dorsal, les yeux mi-clos, somnolent, à peu près indifférent à ce qui se passe autour de lui. Il est pâle, mais ses pommettes sont parfois un peu rouges ou très discrètement cyanosées. Ses lèvres sont sèches, parfois fuligineuses et légèrement trémulentes.

Si l'on vient à le sortir de sa torpeur, l'on constate que son regard est « un peu étonné », que « ses sourcils sont froncés en signe de souffrance » (Michel Peter); il répond bien aux questions qu'on lui pose et peut le plus souvent relater ses antécédents et raconter l'histoire de sa maladie ; mais bientôt, lassé par l'interrogatoire, il demande qu'on le laisse tranquille, ou, refermant les paupières, cesse de répondre.

Il éprouve une grande fatigue, une grande asthénie, il est vite épuisé lorsqu'on l'examine. Il « peut se redresser sur son séant » et même se lever ; mais, lorsqu'il se recouche, il laisse brusquement tomber sa tête sur l'oreiller.

Somnolent le jour, il ne dort pas la nuit. Quelquefois, la somnolence est particulièrement marquée ; le malade murmure des paroles inintelligibles, il présente de la carphologie, des soubresauts tendineux, du délire, surtout nocturne, tous signes qui avaient permis à Hérard, Cornil et Hanot d'identifier une forme ataxo-adynamique et qui sont en rapport avec une atteinte des méninges.

Cet « état typhoïde » avait semblé l'une des particularités les plus frappantes de la granulie aiguë. Louis, Andral, l'avaient signalé ; il est magistralement décrit dans la monographie d'Empis, dans celle de Laveran. « La dothiénenterie et la phtisie aiguë, disait Trousseau, ont l'état typhoïde en commun ». Nous ne l'avons guère trouvé que dans la moitié des cas chez l'adulte, et ces constatations cadrent avec celles de Opie, Van Rey, Lignac, Cornet et d'A. Jousset.

S'il existe à peu près toujours une asthénie considérable, l'intelligence est souvent tout à fait conservée, vive ; la mémoire est précise et l'interrogatoire facile.

Un autre fait, qui nous a frappé, est l'euphorie que présentent quelquefois ces malades (obs. XV); ils plaisantent et s'inquiètent seulement de la durée de leur séjour à l'hôpital. Ils demandent même parfois à se lever.

L'étude de la courbe thermique était considérée autrefois par certains auteurs comme le moyen le plus propre à différencier la fièvre typhoïde de la granulie (Jaccoud). De nombreuses discussions ont eu lieu à ce propos, chacun voulant établir des règles relatives à l'élévation et à la marche de la température.

L. Colin et Wunderlich prétendaient que celle-ci s'élevait d'emblée à son maximum, à l'inverse de ce qui se passe dans la dothiénenterie. Niemeyer, Empis, Mazzotti affirmaient qu'elle n'atteignait jamais les chiffres qu'elle atteint dans la fièvre typhoïde. Pour Jaccoud, ou bien la rémission matutinale est nulle, ou bien elle atteint un degré, alors qu'elle est constamment d'un demi-degré dans l'infection éberthienne.

Brunnische voulait « du type inverse journalier de la température du corps » faire un signe caractéristique de la tuberculose aiguë. Laveran a signalé le type ondulant de la courbe thermique ; Waller, des accès fébriles quotidiens analogues à ceux de la fièvre palustre.

On a bien vu depuis longtemps que les modifications de la température dans la granulie échappent en réalité à toute systématisation.

Parfois la température monte d'emblée à 40° (obs. XI, XIX, etc.), ou bien son ascension est progressive au cours de la phase prodromique.

La courbe thermique peut être tendue, continue, sans rémissions (obs. I, obs. VIII) ni matutinales, ni vespérales ; elle peut être au contraire du type rémittent ou intermittent, chaque ascension s'accompagnant de frissons, chaque chute thermique de sueurs profuses qui couvrent le malade (granulie suppurée de Bard); nous l'avons vue souvent irrégulière, « désarticulée ».

Nombre de granuliques, dit M. A. Jousset, font toute leur maladie aux environs de 38°. Il se peut, en effet, que la température soit peu élevée, ou même à peu près normale (La Torre, Noria) ; mais ce fait est rare dans les granulies aiguës de l'adulte. MM. Trémolières et Moussoir ont rapporté récemment le cas d'une granulie ayant duré six à sept semaines, au cours desquelles la température n'a jamais dépassé 38°. Rien n'est plus variable, en somme, que la courbe thermique ; elle est le plus souvent, nous semble-t-il, irrégulière. Au moment de la mort, elle monte parfois jusqu'à 41°. Plusieurs fois, nous avons constaté une chute éphémère à 37° ou au-dessous, deux ou trois jours avant la mort (obs. IV, VII).

L'amaigrissement est, de tous les signes généraux, le plus constant. L'amaigrissement a été progressif durant la phase prémonitoire ; il s'accentue considérablement au cours de la période d'état. Les pesées, difficiles en raison de l'état des malades, sont inutiles. On se rend compte rapidement, au bout de quelques jours, de la fonte rapide du pannicule adipeux et des masses musculaires (obs. XI). On assiste à une véritable cachexie aiguë. Peu avant la mort surviennent parfois, si la maladie dure quelques semaines, des œdèmes des membres inférieurs (obs. I); le volume des jambes contraste alors avec l'état vraiment squelettique du tronc et des membres supérieurs.

Cet amaigrissement est un élément de diagnostic précieux ; il pourrait manquer, suivant van Rey, dans les granulies dont l'évolution n'est pas trop rapide ; nous l'avons toujours constaté, mais parfois seulement longtemps après le début.

2° *SIGNES PLEURO-PULMONAIRES*

Si, dans certains cas, les signes fournis par l'examen de l'appareil respiratoire sont au premier plan et attirent les premiers l'attention ; s'ils ont pu, de par leur intensité, permettre d'identifier les formes « pulmonaires » de la maladie, ils sont parfois minimes ; cette quasi-absence de tout signe physique notable dans une maladie à prédominance pulmonaire avait déjà frappé les premiers phtisiologues. Laennec reconnaissait que les tubercules jeunes ne se manifestent que par une disparition du moelleux de la respiration. Andral, Louis, Cruveilhier, Graves, admettaient qu'il est impossible, chez un phtisique, de reconnaître la dissémination des « granulations miliaires » par l'auscultation.

Mais, si les signes physiques pulmonaires sont le plus souvent discrets, les symptômes fonctionnels sont, au contraire, à peu près constants ; il existe entre ces deux ordres de manifestations cliniques une discordance remarquable : dans certaines formes suffocantes, on peut ne percevoir que quelques rares adventices. De là à penser que les lésions pulmonaires de la granulie, même dans les cas de véritable asphyxie, n'intéressent pas les alvéoles pulmonaires, il n'y aurait qu'un pas. Or, l'étude anatomique de tels cas montre, comme nous le verrons, qu'il n'en est rien et que l'absence de signes physiques ne traduit nullement l'intégrité des alvéoles pulmonaires, et réciproquement.

A. — Signes fonctionnels.

La *toux* est variable dans sa forme, dans sa fréquence ; mais elle est constante et constitue un signe de valeur. Elle est, au début, sèche et rare, « simple *hémage* dans les changements d'attitude » (Gimbert). Plus tard, elle survient souvent par quintes qui peuvent affecter le type coqueluchoïde. Une observation de Bouchut a trait à une erreur de diagnostic commise de ce fait, assez rare chez l'adulte, d'ailleurs.

Dans certains cas, la toux est quasi incessante, déchirante. Elle épuise les malades et les empêche de dormir. Elle s'est révélée dans un de nos cas rebelle à toute thérapeutique; elle avait pris le caractère émétisant, que nous avons d'ailleurs constaté d'autres fois.

L'expectoration, dans les granulies aiguës primitives, est souvent insignifiante ou nulle.

Quelques crachats muqueux sont émis, après quelques secousses de toux. Dans d'autres cas, l'expectoration est très abondante (les malades des observations VIII, XI et XVI avaient leur crachoir quotidiennement rempli); elle est alors constituée surtout par de la spume rosée ou jaunâtre, par du mucus collant, gommeux, blanchâtre, dans lequel on peut trouver quelques particules purulentes (Hérard et Cornil). Elle ne contient habituellement pas d'albumine.

Parfois les crachats sont nettement muco-purulents, verdâtres et assez abondants (obs. V, VI, IX, XX); il est rare qu'il n'existe pas alors un foyer de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse, ou des lésions fibreuses préexistantes (obs. VI, XX) ou concomitantes, plus ou moins latentes, pour expliquer ces faits.

Cytologiquement, les crachats réalisent le plus souvent, pour Bezançon et Jong, l'aspect du « crachat bronchitique dégénéré ». Nous n'avons pas étudié suffisamment l'expectoration de nos malades pour pouvoir donner une opinion personnelle à ce sujet.

La constatation des bacilles tuberculeux dans l'expectoration présente une valeur diagnostique que l'on conçoit aisément. Dès la découverte de Kock, divers auteurs s'attachèrent à montrer tout le parti que l'on pourrait tirer de la mise en évidence du bacille pour reconnaître la granulie.

Les observations de Whipham, puis de Cochez, semblaient devoir faire penser qu'elle était fréquente. Or, elle est fort inconstante ou assez tardive. Lorsque l'on trouve précocement des bacilles de Koch dans l'expectoration, il existe le plus souvent un foyer pulmonaire caséeux préexistant; il s'agit de granulies anatomiquement, sinon cliniquement secondaires ; les crachats sont alors muco-purulents. S'ils sont muqueux ou gommeux,

les examens bactériologiques que l'on peut y faire restent le plus souvent négatifs, même après homogénéisation (Bezançon et de Jong). L'inoculation au cobaye permet plus fréquemment de prouver la nature tuberculeuse de l'affection, mais les résultats en sont trop tardifs pour avoir quelque valeur.

Tout ceci ne saurait suffire à faire penser que la tuberculose miliaire est habituellement une tuberculose « fermée ». Les constatations anatomiques que nous avons faites nous donneront ultérieurement la preuve du contraire.

Si, dans le crachoir, se voient souvent des filets de sang qui donnent à l'expectoration l'aspect rosé qu'a celle de l'œdème pulmonaire ou forment des taches rouges sur la spume blanchâtre, les *hémoptysies* franches sont considérées comme rares. Cependant, différents auteurs en ont signalé au cours de la tuberculose miliaire et insistent beaucoup sur leur valeur diagnostique (Tripier ; Grober ; Hochstetter ; Rist, Rolland, Jacob et Hautefeuille). Elles surviennent alors le plus souvent dans la période terminale de la maladie et sont parfois très abondantes. Trousseau, Empis, Laveran, Peter surtout, citent des cas de cet ordre. Weill, Gardère, Bertoye et Valendru ont vu survenir une hémoptysie terminale chez un nourrisson de huit mois. Quelle est la signification exacte de ces hémoptysies ?

Peter avait décrit une « forme hémoptysique » de la maladie. M. Bard, récemment, donnait à cette forme l'appui de son autorité (forme hémoptoïque de la granulie). Il est hors de doute que les observations rapportées par Peter étaient des observations de phtisie galopante qui est, plus que toute autre forme de tuberculose aiguë, génératrice d'hémoptysies, comme l'ont montré les travaux de MM. Bezançon, de Jong et M.-P. Weill.

Que les lésions de la tuberculose miliaire des poumons soient capables de provoquer aussi des hémoptysies, cela n'est pas contestable; leur étude histologique révèle assez, comme nous le verrons, l'importance de la congestion et la fréquence des hémorragies intra-alvéolaires, qui semblent l'expression la plus nette de cette « pneumonie hémorragique » sur laquelle insistait Tripier; le syndrome hémorragique qui survient parfois, « peu ou prou », au cours des granulies suffit à les expliquer. Il semble cependant qu'elles relèvent plus volontiers de foyers tuberculeux plus anciens, réveillés ou en évolution; c'est indiscutablement le cas de l'un de nos malades (obs. V).

Quoi qu'il en soit, leur interprétation est délicate; elles favorisent l'éclosion de la granulie, elles en procèdent aussi parfois. La présence ou non des bacilles de Koch dans le sang expectoré pourra, dans une très faible mesure, permettre de les attribuer à leur véritable cause.

Les *douleurs thoraciques* sont extrêmement fréquentes. L'un de nos malades (obs. XI) a ressenti, au début de sa maladie, un point de côté d'une intensité extrême. Un autre (obs. XVI) est entré dans la tuberculose aiguë avec des douleurs vives, avec l'impression d'avoir la « poitrine serrée ». Cette sensation de constriction est assez fréquemment rencontrée. Laveran insiste sur les douleurs thoraciques, fugaces, erratiques, mais rendues pénibles par leur diffusion même plus que par leur intensité. Ces douleurs spontanées, de même que l'hyperesthésie localisée à la paroi thoracique dont Bouchut faisait un signe de haute valeur, que la douleur réveillée par la percussion, ne sont que des témoins de l'atteinte pleurale, mais elles sont loin de varier en raison directe de la lésion de la plèvre. Dans les granulies qui s'accompagnent d'épanchement, le point de côté est souvent fugace et très tolérable (obs. I, XXV).

De tous les symptômes fonctionnels respiratoires, de tous les symptômes même de la tuberculose miliaire, la *dyspnée* est le plus frappant et le plus constant. « La toux, les signes stéthoscopiques peuvent manquer; la dyspnée ne fait jamais défaut »; « dans certains cas, elle est, avec la fièvre, l'unique manifestation de la phtisie aiguë » (Hérard, Cornil, Hanot). Même s'il n'existe pas de signes physiques pulmonaires importants, ce qui est fréquent, la dyspnée est toujours manifeste; si l'on peut en trouver, ils ne sont jamais capables de donner une explication satisfaisante de l'intensité de la gêne respiratoire. Un des caractères fondamentaux de celle-ci est, en effet, qu'elle ne concorde pas avec les signes d'auscultation, et cette discordance a une grosse valeur pour le diagnostic clinique de la tuberculose miliaire.

Elle est des plus variables dans son intensité.

Dans certains cas, elle ne s'accompagne guère de sensation subjective d'oppression (obs. I, III, VI, XI, XVI), mais les mouvements respiratoires sont rapides (trente à quarante, parfois davantage); cette polypnée est toujours frappante, au point que, lorsqu'on approche les malades atteints de granulie, l'attention est le plus souvent, grâce à elle, portée vers l'appareil respiratoire.

Cette polypnée s'accompagne de *cyanose,* et ce n'est pas là l'un des moindres caractères qu'elle peut donner au facies du malade. La cyanose est parfois très discrète: c'est une simple coloration rouge vif des lèvres, lesquelles semblent carminées (obs. IX), une légère coloration des pommettes, une teinte rose violâtre des ongles.

Toutes les granulies s'accompagnent d'une dyspnée légère; celle-ci, peu marquée au début, s'exagère toujours progressivement au cours de l'évolution et devient habituellement intense à la période terminale de la maladie.

Une *gêne respiratoire considérable* constitue parfois le premier signe en date de la tuberculose miliaire, prédomine en tout cas dans le tableau

clinique, au point qu'elle retient presque toute l'attention du clinicien et qu'elle donne à la maladie un aspect bien particulier (obs. IV, XIV, XIX). Les mouvements respiratoires sont très rapides (quarante à soixante par minute). L'inspiration est pénible; tous les muscles inspirateurs entrent en jeu. On voit, sous la peau du cou amaigri, se contracter les sterno-cléido-mastoïdiens, les scalènes, le peaucier du cou même; la bouche est déformée de ce fait à chaque inspiration : le visage prend un aspect grimaçant. Les ailes du nez sont battantes. Au thorax, les muscles pectoraux font saillie à chaque inspiration. On observe du tirage sus-sternal, et même intercostal. L'expiration est plus aisée, généralement courte. Parfois la dyspnée prend un type anormal avec ralentissement de la respiration. Les malades, le plus souvent à demi-assis sur leur lit, ne trouvent ni repos, ni sommeil.

Une cyanose intense accompagne toujours cette dyspnée. Elle est manifeste d'abord au nez, aux lèvres, aux pommettes, aux oreilles et aux extrémités digitales, puis elle se généralise; le visage est alors d'une pâleur livide, et des marbrures violettes apparaissent sur tout le corps.

L'évolution de cette gêne respiratoire est le plus souvent progressive; elle est continue et croît d'heure en heure. Lorsque la mort va survenir, les mouvements respiratoires deviennent très superficiels, courts, incomplets, le teint est plombé, livide.

La dyspnée est parfois sujette à des rémissions de durée variable ; elle s'atténue progressivement après quelques heures ou quelques jours, mais réapparaît assez brusquement. La cyanose persiste habituellement, plus ou moins intense, au cours de ces rémissions.

La sensation subjective d'oppression, pendant l'évolution de ces phénomènes de suffocation, est des plus variables.

Le plus souvent (obs. IV, XIV, XIX), elle est effroyablement pénible : les malades, dressés sur leur séant, sont en proie à une vive angoisse. Ils manquent d'air; ils ne songent qu'à respirer. Ils supplient qu'on les soulage. L'expression de leur visage est tragique, leurs yeux expriment la terreur : ils se sentent mourir.

Dans d'autres cas, au contraire, l'on n'est pas peu surpris de trouver de tels malades euphoriques; nous avons vu l'un d'eux (obs. XXII) plaisanter, sourire et s'inquiéter surtout de la date de sa sortie de l'hôpital. Un autre (obs. XVI), en proie à une dyspnée intense, affirmait « qu'il n'allait pas mal ».

Comme les réactions subjectives que provoque la dyspnée, et qui tiennent vraisemblablement à l'état nerveux antérieur du malade, à l'atténuation surtout de sa sensibilité et de son intelligence, le substratum anatomique des accidents « asphyxiques » n'est ni constant, ni, le plus souvent, bien défini. L'envahissement du parenchyme pulmonaire par les

granulations est souvent consommé longtemps avant qu'apparaisse la suffocation; l'abondance des lésions miliaires ne règle en rien l'importance de la dyspnée. Les lésions d'alvéolite diffuse, avec apoplexie pulmonaire, ne sont pas toujours assez importantes pour l'expliquer. Nous reviendrons ultérieurement sur ces points.

B. — **Signes physiques pulmonaires.**

Les signes que peut révéler l'examen physique du thorax sont, nous l'avons vu, le plus souvent extrêmement discrets. Il arrive qu'ils soient nuls, que la respiration soit à peu près normale, que l'on ne perçoive aucun adventice. Cela s'observe surtout au début de la maladie.

Le plus généralement, il existe des signes physiques; ceux-ci apparaissent plus ou moins tard dans le cours de l'évolution, mais ils ne manquent pour ainsi dire jamais. Ce sont les signes physiques *a minima* de la granulie. L'on trouve, un jour, une légère diminution de la sonorité à l'un des sommets. L'on perçoit une respiration rude et grave, une respiration « trouble », dirait M. Burnand, quelques sibilances discrètes, profondes, à la fin d'une inspiration forte ou, dans l'aisselle (obs. XV), quelques fines crépitations. Dans l'ensemble, le murmure vésiculaire est diminué, la respiration s'entend mal, les poumons semblent « bloqués » (L. Ramond). Aux bases, parfois, la respiration prend le type emphysémateux, et quelques râles muqueux éclatent çà et là.

Mais tous les signes se précisent habituellement aux sommets, de même que c'est aux sommets qu'on les entend tout d'abord. On peut percevoir parfois, çà et là, quelques frottements pleuraux. La respiration peut être soufflante ou même être remplacée par un souffle dans la région interscapulo-vertébrale.

Au maximum, « on ne perçoit qu'un bruit respiratoire court, confus, comprimé, très inégal, incomplet ici, très incomplet plus loin, ailleurs presque nul. Dans certains points, le bruit d'expansion insuffisant est remplacé par un petit râle sous-crépitant très fin et qui ressemble à un petit bruit d'écume pressée dans la main » (Hérard, Cornil, Hanot).

La sonorité pulmonaire est, elle aussi, très inégale; dans l'ensemble, elle est normale ou même tympanique.

Diminution générale du murmure vésiculaire ; adventices discrets et fugaces, mobiles et disséminés, mais prédominants aux sommets, tels sont les signes physiques le plus habituellement perçus.

Le caractère fondamental de ces signes physiques *a minima* est leur *dissémination*. Ils sont discrets, certes, au point de passer souvent ina-

perçus si l'auscultation du thorax n'est pas complète et attentive ; ils sont aussi fugaces. Mais leur siège est variable d'un jour à l'autre : ils sont disséminés. L'idée de tuberculose miliaire pourra naître de cette seule constatation.

MM. Rist, Rolland, Jacob et Hautefeuille ont pu ainsi, chez des sujets modérément fébriles, poser le diagnostic de granulie, que venait confirmer plus tard le film radiographique. La discrétion et la dissémination des bruits adventices nous ont plusieurs fois permis de soupçonner la dissémination miliaire chez des malades atteints d'une maladie générale de nature encore indéterminée.

Dans d'autres cas, l'auscultation trouve chez les granuliques des signes qui « changent plus ou moins complètement la physionomie de la maladie ». Le problème du diagnostic est alors envisagé de façon différente. Les signes pulmonaires sont ceux d'une *bronchite* : respiration généralement rude et prolongée, avec râles ronflants et sibilants, inégaux, le plus souvent nombreux, serrés, véritable bruit de tempête de Récamier, peu modifiés par la toux. Les râles « de bronchite » sont disséminés jusqu'aux extrêmes bases, mais prédominent parfois aux sommets et ce fait attire l'attention.

M. Marfan insiste sur leur caractère de relative fixité ; ils se modifient peu d'un jour à l'autre. A ces râles de bronchite s'associent le plus souvent des bouffées de râles très fins, aux sommets ou aux bases, condensés en petits foyers, mobiles, fugaces et variables.

La sonorité, comme dans la forme précédente, est inégale et variable, diminuée cependant aux sommets.

Si les signes sont ici ceux d'une bronchite capillaire, ils sont dans d'autres cas ceux d'une *broncho-pneumonie.*

On trouve alors des signes en foyers (obs. II) : submatité, respiration soufflante ou même véritable souffle à timbre tubaire, râles crépitants ou sous-crépitants, parfois bulleux, retentissement de la voix. Un véritable syndrome pseudo-cavitaire peut même être réalisé, tant les signes paraissent limités et intenses. Aux râles humides s'ajoutent le plus souvent des râles sibilants et ronflants disséminés. Les foyers peuvent être assez fixes et persister plusieurs jours ; ils sont, le plus souvent, fugaces et multiples. Ils siègent aussi bien aux sommets qu'aux bases. Loin des foyers, la respiration présente, dans l'ensemble, le caractère majeur qu'elle a dans les granulies : elle est diminuée, étouffée. Elle prend parfois le type emphysémateux ; des zones d'emphysème se perçoivent souvent en effet ; la percussion donne à leur niveau un son tympanique.

Bien souvent, les râles sous-crépitants ne sont pas condensés en foyer. Ils sont extrêmement diffus, partout semblables, ou dissemblables d'un point à l'autre. On les perçoit dans toute la poitrine, sans qu'il y ait ni

souffle, ni modification de la sonorité (obs. IV), associés ou non à des sibilances. Cette forme s'observe le plus souvent à la fin de l'évolution de la maladie.

Tous les types peuvent donc être réalisés. Il n'y a que peu de signes pulmonaires, ou des signes extrêmement polymorphes, mais fugaces, mobiles et atypiques. Le problème diagnostique varie avec leur intensité et leur localisation. Nous avons déjà dit qu'on ne trouve pas toujours à l'autopsie les lésions qu'ils semblent faire prévoir; nous tâcherons de revenir sur ce point.

C. — Signes physiques pleuraux.

Les lésions de la plèvre, à des degrés divers, sont très fréquentes au cours des granulies. Empis, dont le nom reste attaché à l'étude des pleurésies granuliques, leur avait donné une importance sans nul doute un peu trop grande.

Les *frottements pleuraux* sont, avec les douleurs thoraciques, les témoins les plus habituels de la réaction de la séreuse. Ils sont souvent parmi les premiers signes en date d'une granulie, et constituent parfois les seuls signes physiques thoraciques (obs. XVIII). Ils sont parfois perçus d'un seul côté : plus souvent ils sont bilatéraux, mais prédominent alors d'un côté. Leur localisation la plus caractéristique est apicale ; mais bien souvent ils siègent à la base.

Dans d'autres cas, *un épanchement* vient annoncer de façon plus évidente l'atteinte de la plèvre. Il débute insidieusement, et souvent sans point de côté. Il est peu abondant et se manifeste par de la matité, du silence respiratoire à la base, parfois par de l'égophonie. Il est d'abord unilatéral, puis devient rapidement bilatéral.

Louis a depuis longtemps montré la valeur d'un épanchement bilatéral pour le diagnostic de la tuberculose miliaire aiguë. Cette bilatéralité est en effet à peu près constante, mais elle est rarement simultanée ; elle aussi rarement proportionnelle : il arrive ainsi souvent quelle passe inaperçue. C'est le cas où existe d'un côté un épanchement relativement important. Celui-ci peut être le premier signe en date ou le signe dominant de la maladie ; ce sont ces éventualités cliniques qui constituent, comme nous le verrons, la véritable forme pleurale de la granulie.

Si la matité, le silence respiratoire, le souffle, les modifications de la voix, sont semblables ici à ce que ces signes physiques sont dans toute pleurésie, l'épanchement pleural de la granulie présente quelques caractères bien particuliers.

Il est annoncé par un point de côté souvent à peine marqué.

Bien que d'abondance moyenne, alors que la limite supérieure de la matité ne dépasse pas l'épine de l'omoplate, alors que le Traube reste sonore, qu'il n'y a pas de déplacements d'organes, l'épanchement coexiste avec une dyspnée intense à paroxysmes qui tient bien davantage aux lésions pulmonaires qu'à la pleurésie. La thoracentèse évacuatrice ne calme pas la dyspnée, ou la calme peu. Le liquide se reproduit avec rapidité; au bout de deux à trois jours, il est aussi abondant qu'il l'était avant la ponction (obs. I).

C'est le plus souvent un exsudat citrin, séro-fibrineux, riche en albumine (15 à 60 gr. ‰ [obs. XXV], riche en fibrine, coagulant spontanément. La formule cytologique s'y révèle celle de tous les épanchements tuberculeux séro-fibrineux de la plèvre : grosse prédominance (80 à 95 %) de lymphocytes, hématies en grande quantité.

Le sang peut y être en si grande abondance qu'il lui donne une teinte rosée. Moutard-Martin a insisté sur la valeur diagnostique que prennent ces épanchements séro-sanguinolents. Empis a même signalé un cas de pleurésie nettement hémorragique au cours d'une granulie.

Les bacilles semblent plus nombreux dans l'épanchement granulique que dans toutes les autres pleurésies séro-fibrineuses tuberculeuses. Gombault et Chauffard, dès 1886, ont aisément tuberculisé des cobayes avec du liquide pleural d'un granulique. Certains auteurs y ont trouvé des bacilles après simple centrifugation. Nous n'avons examiné à ce point de vue qu'un seul liquide pleural de granulie (obs. XXV). Nous n'avons pu voir de bacilles dans le culot de centrifugation, mais un cobaye inoculé avec 5 centimètres cubes d'exsudat et sacrifié au bout d'un mois présentait des lésions viscérales généralisées de tuberculose expérimentale typique.

3° *SYMPTOMES DIGESTIFS ET ABDOMINAUX*

Au cours de toute granulie, quelle qu'en soit la forme réalisée cliniquement, existent des manifestations digestives. Leur aspect même et surtout leur association avec d'autres symptômes pourront conduire aux plus graves erreurs de diagnostic, comme faciliter aussi la tâche du clinicien.

L'état de la *langue*, plus que tout autre signe, a été considéré comme très particulier à la tuberculose aiguë, à la granulie surtout. Fournet parle de cette langue rose, humide, qui est celle d'un homme en bonne santé ; Laveran, Bayard insistent sur ce signe important entre tous.

Si le fait que la langue n'est « ni jaunâtre, ni trop rouge », qu'elle est dépourvue d'enduit saburral, qu'elle est humide, est habituel à la phase ultime de la maladie, où elle est alors souvent cyanosée, il ne nous a pas

paru bien constant ni capable d'attirer l'attention dans les premiers jours. La langue est toujours blanche : l'un de nos malades (obs. XI) avait, à son arrivée à l'hôpital, une langue sèche, recouverte d'un enduit saburral épais, rouge sur les bords et à la pointe, une langue de typhoïde ou de pneumonie, en somme. Ce n'est que dans un cas (obs. XIX) que l'humidité de la langue nous a été vraiment utile pour le diagnostic.

Il est facile de concevoir, d'ailleurs, que ce signe différentiel ait moins de valeur aujourd'hui qu'autrefois, qu'il paraisse moins évident, maintenant que les typhiques sont hydratés, ont leur cavité buccale soumise à des soins fréquents ; on n'observe plus guère chez eux la langue rôtie, les « fuliginosités » décrites par les auteurs du dernier siècle.

Les malades atteints de tuberculose aiguë ont, si l'on en croit Empis, un *appétit* normal ou même exagéré ; cet appétit, contrastant avec l'amaigrissement intense, faisait dire d'eux qu'ils subissaient une véritable « autophagie ». Or l'anorexie, qui « fut une manifestation du début même de la maladie » (Hérard, Cornil, Hanot) persiste bien souvent jusqu'à la période ultime de celle-ci ; dans d'autres cas, au contraire, les malades conservent leur appétit et l'on peut en voir qui réclament des aliments, alors que leur dyspnée est fort intense (obs. XVI).

Tous les traités classiques parlent de *vomissements* fréquents ; ils ne nous ont pas semblé notables, sinon comme prodromes d'une atteinte méningée ou péritonéale. Certains malades se plaignent de pyrosis et de flatulences.

Plus fréquentes sont les *douleurs abdominales* ; elles sont très variables en siège, intensité et fréquence. Deux ordres de symptômes sont à noter, qui relèvent tous deux de lésions différentes, d'ailleurs parfois associées.

a) Dans certains cas, les malades se plaignent de *douleurs abdominales à type de colique* (obs. XIII, XV); ils ont souvent alors de la *diarrhée*. Celle-ci, généralement peu fréquente, est pâteuse, fétide, abondante. Elle manque exceptionnellement à la phase ultime de la maladie, mais fait souvent défaut au début. Un véritable syndrome colitique se manifesterait parfois par des selles muqueuses, sanguinolentes, très fréquentes, mais peu abondantes, accompagnées de douleurs vives, d'épreintes, de ténesme. Nous ne l'avons jamais observé.

Il nous semble que la diarrhée n'est pas toujours témoin d'une localisation sur l'intestin des lésions miliaires. Nombre de nos malades en ont présenté, et l'autopsie ne révéla pas chez eux de telles lésions, et réciproquement. Les ulcérations intestinales décrites par Laveran et Charcot dans la tuberculose miliaire, génératrices, pensaient ces auteurs, d'entérorragies graves, constituent une forme sans doute localisée de la « granulie », si même les lésions intestinales ne préexistaient pas à la dissémination miliaire générale. Et s'il existe des entérorragies, il n'est

pas certain qu'elles relèvent toujours d'ulcérations intestinales. Les altérations de la crase sanguine, que nous envisagerons plus loin, suffisent à les expliquer.

b) Tout autres sont les *douleurs abdominales qui relèvent d'une atteinte péritonéale.* Elles sont parfois minimes, fugaces, localisées le plus souvent à l'épigastre. L'abdomen est alors hyperesthésique, un peu contracturé, un peu douloureux à la palpation. Cette symptomatologie assez fruste est fréquente ; on en trouve largement la cause dans une dissémination sur la séreuse de granulations parfois si nombreuses qu'on s'étonne qu'elles aient pu déterminer si peu de troubles.

Un véritable *syndrome péritonéal* avec altération du facies, constipation, vomissements, rétention d'urine parfois (Diotis-Morgan), se déclare dans certains cas; il est bientôt suivi de l'apparition d'ascite. Il s'agit là encore souvent d'une atteinte abdominale prédominante qui coexiste souvent, notons-le, avec l'atteinte de la plèvre et des autres séreuses.

La *rate* est souvent augmentée de volume.

C'est un signe inconstant que nous n'avons guère observé que dans la moitié de nos observations. Mais quand l'hypertrophie splénique existe, elle est souvent très marquée, facile à mettre en évidence par la percussion et même par la palpation de l'hypochondre gauche. L'exploration physique de celui-ci est parfois douloureuse, et cette douleur témoigne d'une périsplénite tuberculeuse que l'autopsie vient souvent mettre en évidence.

Plus fréquente, de beaucoup, est l'*hypertrophie du foie* : nous ne l'avons guère jamais vue manquer. Le bord antéro-inférieur de l'organe dépasse légèrement le rebord costal. Il est souvent douloureux (obs. X), surtout dans la période dernière de la maladie. Faut-il voir, avec certains auteurs, dans cette douleur hépatique constante un signe de la défaillance cardiaque assez fréquente au cours des granulies ? Elle nous paraît bien plus un témoin de l'atteinte si fréquente de la séreuse péritonéale.

Toute la symptomatologie hépatique des granulies se borne là, le plus souvent.

Elle tient une place parfois beaucoup plus importante dans le tableau clinique. C'est alors que des lésions hépatiques préexistaient à la dissémination granulique, qu'elles favorisent parfois, comme nous l'avons vu. Un de nos malades (obs. XVI) présentait un foie très volumineux, avec teint subictérique et selles décolorées.

Dans certains cas (obs. VI et XX), l'aspect est réalisé des cirrhoses graisseuses des tuberculeux décrites par Hutinel et par Sabourin. Le foie déborde largement les fausses côtes, il est mou et douloureux.

C'est chez de tels sujets à glande hépatique antérieurement altérée par

une intoxication ou une infection, qu'un syndrome d'*ictère grave* peut survenir au cours de la granulie et terminer la maladie (Trémolières). Cet ictère lui-même est parfois responsable des hémorragies multiples qui peuvent survenir au cours des tuberculoses miliaires.

Un de nos malades (obs. XVI) présentait quelques jours avant la mort des hémorragies gingivales ; un autre (obs. VI) fit dans les derniers jours de sa maladie une hémorragie intestinale très abondante que n'ont pas expliquée suffisamment les lésions entériques que l'on trouva chez lui à l'autopsie.

Mais les hémorragies survenant au cours des granulies ne sont pas toujours liées à la lésion hépatique, comme nous le verrons plus loin : on peut en trouver la cause dans les altérations sanguines et capillaires qui accompagnent la dissémination miliaire.

4° *SYNDROME CÉRÉBRO-SPINAL*

De même façon qu'elles atteignent les divers viscères et les séreuses, les granulations se localisent sur les centres nerveux, et en particulier sur la pie-mère. On les y retrouve habituellement à l'autopsie. Elles sont responsables de manifestations cliniques qui sont quasi constantes dans les granulies.

La céphalée, la torpeur et la prostration qu'on observe souvent, l'asthénie profonde, la véritable ataxo-adynamie que présentent parfois (Villemin) les malades dépendent sans nul doute d'une atteinte encéphalique.

Le *délire* est déjà un symptôme plus précis; il est le plus souvent tardif. Mais il est constant dans les derniers jours de la maladie. Il est parfois constaté aussi dès le début de celle-ci et s'accompagne de carphologie, de mâchonnement. Il est le plus souvent nocturne, « se dissipant le matin pour reparaître la nuit suivante ». Waller, de Prague, avait jadis identifié une forme délirante de la granulie, caractérisée par un délire continu et violent avec agitation. Ces phénomènes, répétons-le, sont tardifs, et sont témoins d'une véritable méningite tuberculeuse granulique, ainsi qu'on peut le prouver par la ponction lombaire. Dans un de nos cas (obs. XVI), les manifestations délirantes et la trémulation ont été précoces ; il s'agissait d'un alcoolique avéré.

De l'atteinte méningée dépend aussi l'*état mental* du malade atteint de tuberculose miliaire qui peut, comme nous l'avons vu, être euphorique jusqu'à la fin.

Empis insistait sur un signe qu'il considérait comme important : l'*hyperesthésie cutanée* diffuse qui rend pénible au sujet tout exa-

men, et même le contact des draps. Un malade que nous avons observé au cours de notre service militaire ne pouvait supporter un pansement nécessité par une blessure qu'il s'était faite à la jambe peu avant le début de la maladie.

Jaccoud insistait sur ce qu'il appelait « la tache cérébrale »; analogue à la raie méningitique de Trousseau, elle constitue le plus fréquent des *troubles vaso-moteurs* observés au cours de la maladie ; les alternatives de rougeur et de pâleur de la face, les sudations abondantes et brutales sont observées plus tard, peu avant la mort.

On peut parfois observer des signes plus précis: une hyperréflectivité tendineuse diffuse, mais fugace, un embarras passager de la parole.

Certains auteurs (Hérard, Cornil, Hanot), frappés de ce que les lésions pulmonaires trouvées à l'autopsie ne suffisent pas toujours à expliquer une dyspnée intense, pensent que celle-ci peut être réalisée par des lésions du mésocéphale.

Toutes ces manifestations nerveuses s'observent au cours de n'importe quelle forme de la maladie. Ce sont les signes nerveux *a minima* de la tuberculose miliaire. Ils relèvent d'une granulie méningée, mais ils n'en sont qu'une expression discrète. S'il est impossible de les interpréter autrement, si les constatations anatomiques permettent de les considérer comme tels, il est le plus souvent impossible cliniquement de faire la preuve absolue de l'atteinte des centres cérébro-spinaux. La ponction lombaire retire un liquide le plus souvent normal.

Dans d'autres cas s'observent des *signes vrais de la tuberculose méningée.*

Ils peuvent se manifester dès le début de la maladie (obs. IX) ; ils masquent alors la plupart des signes habituels de la tuberculose miliaire. L'aspect réalisé est celui de la « granulie à forme méningée », qui ne diffère pas notablement cliniquement de la méningite tuberculeuse subaiguë.

Dans d'autres cas, la méningite granuleuse manifeste apparaît au cours de l'évolution même de la maladie. Si, très souvent, les signes en sont frustes, si un peu de raideur de la nuque, un léger signe de Kernig, des troubles sphinctériens en sont toute l'expression clinique, il arrive aussi que la céphalée soit vive, qu'un délire continu, que des contractures intenses, qu'une rétention d'urine ou plus souvent encore une incontinence des sphincters, qu'un demi-coma réalisent le tableau d'une méningite évidente. L'examen du liquide céphalo-rachidien vient confirmer l'existence de celle-ci.

Pour aussi frustes qu'ils soient au cours des granulies généralisées, les signes méningés diffus sont constants; ils constituent des auxiliaires précieux pour le diagnostic de la maladie. Les signes manifestes de granulie

méningée se présentent les premiers parfois : c'est avec eux que les malades « fatigués » déjà depuis quelques jours ou quelques semaines entrent dans la période d'état de la maladie ; le plus souvent, ils apparaissent secondairement et précèdent de peu la mort.

Des *troubles sensoriels* s'observent parfois. L'hypoacousie nous a semblé fréquente; certains malades ne sont pas dans un état de torpeur capable d'expliquer la lenteur avec laquelle ils répondent aux questions ; ils font souvent répéter celles-ci.

La vue est parfois troublée. L'amblyopie, la photophobie sont parfois observées ; elles dépendent classiquement de la présence des granulations sur la choroïde. Il nous semble difficile de s'en assurer par l'examen du fond d'œil. Nous avons vu essayer de le pratiquer chez un malade qui se plaignait d'avoir la vue troublée ; la photophobie qu'il présentait a rendu tout examen ophtalmoscopique impossible.

Philippe et Cestan, Cristau et Poumeau-Delille ont rapporté des observations de myélite aiguë à type de poliomyélite survenues au cours de la granulie. Les lésions que l'on trouve parfois développées dans la moelle et les méninges rachidiennes sont susceptibles, de par leurs localisations électives, de provoquer de tels syndromes.

5° *SYNDROME PHARYNGO-LARYNGÉ*

Il arrive que les granulations miliaires envahissent les voies respiratoires supérieures.

Très souvent, les lésions restent absolument latentes ; elles ne se manifestent par aucun symptôme fonctionnel. La voie éteinte, cassée, que présentent la plupart des malades ne peut pas, dans l'immense majorité des cas, être mise sur le compte de telles lésions, qui sont fort inconstantes ; elle tient bien plus à la faiblesse et à l'asphyxie. Laveran, Schepelern, Secchi ont vu des granulations disséminées sur les piliers, sur le voile, sur la paroi postérieure du pharynx ; elles étaient parfaitement supportées. Il arrive ainsi que les lésions pharyngo-laryngées granuliques, insoupçonnées cliniquement, ne soient décelées qu'à l'autopsie.

Dans d'autres cas, au contraire, elles sont manifestes, les signes fonctionnels sont d'une intensité extrême. Un de nos malades (obs. V) a été pris brusquement, dans le décours d'un érysipèle facial, d'une dysphagie intense, de douleurs vives dans la région cervicale antérieure, d'aphonie à peu près complète.

Il s'agissait d'une de ces formes suraiguës rapidement mortelles de la

granulie pharyngo-laryngée qu'ont signalées Isambert, puis Brochin, puis Fraenkel. L'examen de la gorge ne montre dans ces cas qu'une rougeur diffuse sur laquelle se voient, avec un bon éclairage, quelques très fines granulations. L'examen laryngoscopique peut être bien difficile à pratiquer.

Mais l'évolution n'est pas toujours aussi rapide, et l'on peut voir aisément les granulations à l'examen du pharynx et du larynx. Elles ont une symptomatologie propre : « dysphagie, dyspnée, dysphonie » ; elles ne semblent pas beaucoup influencer l'évolution de la maladie générale, dont elles sont une manifestation plus ou moins bruyante.

Dans deux de nos cas (obs. XI, XV), l'évolution de la granulie s'est accompagnée d'un catarrhe des voies respiratoires supérieures qui n'était pas fait pour nous mettre sur la voie du diagnostic de granulie. Le pharynx était encombré par du muco-pus; la gorge était rouge dans son ensemble. L'examen histologique ne nous a pas permis de trouver dans la muqueuse pharyngée de lésions spécifiquement tuberculeuses, ni de bacilles de Koch. Faut-il admettre que ce catarrhe rhino-pharyngé constituait une simple coïncidence morbide ? ou qu'il procédait directement de la dissémination miliaire ?

6° SYNDROME CARDIO-VASCULAIRE

Les caractères du *pouls* ont été, dès les premières études sur la granulie, nettement précisés. C'est dire qu'ils sont apparus bien vite susceptibles de faciliter un diagnostic hésitant.

Le pouls est rapide; sa fréquence augmente avec l'élévation de la température, à l'inverse de ce qui se passe dans la fièvre typhoïde, où « cette concordance fait souvent défaut ». Il semble bien, en effet, que, s'il y a dissociation du pouls et de la température, cette dissociation est l'inverse de ce qu'elle est dans l'infection éberthienne. Quel que soit le degré de l'élévation thermique, le pouls est toujours rapide. Il est régulier, bien frappé et souvent ample au début de la maladie; il devient, dans la phase ultime de celle-ci, petit, irrégulier, instable, avec des caractères variables que lui impriment soit l'atteinte des méninges, soit la défaillance cardiaque.

La *tension artérielle* est toujours basse. Cette chute de la tension semble porter plus sur la maxima que sur la minima.

L'*examen du cœur*, au cours des tuberculoses miliaires, ne révèle le plus souvent aucun signe pathologique. Les granulations que l'on peut trouver à l'autopsie sur l'endocarde restent cliniquement latentes. L'at-

teinte de la séreuse péricardique se manifeste parfois (obs. XX) par un frottement. Dans certains cas, un épanchement péricardique peut être décelé. Il fait le plus souvent partie d'un syndrome de polysérite diffuse.

Vers la fin de l'évolution, peu après l'apparition de la dyspnée, les bruits du cœur deviennent parfois sourds, très rapides; leur rythme est parfois modifié. Ce sont les premiers signes d'une défaillance cardiaque qui deviendrait bientôt manifeste, avec turgescence des vaisseaux du cou, tachyarythmie, gros foie douloureux, congestion des bases. Christy, Bayard ont insisté sur cette véritable asystolie aiguë de l'asphyxie tuberculeuse.

Nous ne l'avons personnellement jamais observée; les signes nous en ont, du moins, paru trop difficiles à séparer de ceux qui sont propres à la tuberculose mliiaire des poumons pour que nous ayions jamais pensé pouvoir l'identifier.

On a pu observer, au cours de l'évolution de la tuberculose miliaire, une douleur vive d'un membre inférieur, bientôt suivie d'un œdème dur, généralement discret et localisé aux malléoles. Il s'agit d'une phlegmatia alba dolens, témoin sans doute de la fixation sur une veine de quelques bacilles. Cette manifestation de la généralisation miliaire est rare.

7° *SYMPTOMES CUTANÉS*

Diverses lésions cutanées ont été notées au cours de la tuberculose miliaire.

Les *sudamina* sont plus nombreux peut-être ici que dans les autres affections aiguës, et ce fait s'explique par l'abondance et surtout l'apparition brutale de sueurs profuses à certains moments de la journée, ainsi que nous l'avons vu.

De vives discussions ont eu lieu jadis à propos des *taches rosées lenticulaires*. On sait que la plupart des auteurs, qu'Empis lui-même en niaient l'existence. Jaccoud émettait une opinion contraire et fort catégorique. Dans quatre cas, il avait observé des taches rosées « caractéristiques ». La question reste toujours discutée. Dans un seul de nos cas se voyaient, sur la peau de l'abdomen, des éléments papuleux identiques à ceux de la fièvre typhoïde (obs. XIX). « On est donc fondé à les croire excessivement rares, si tant est qu'elles n'aient pas été confondues, lorsqu'elles ont été signalées, avec des rougeurs banales de la peau. » Telle est l'opinion formulée par Hérard, Cornil et Hanot. En l'absence de données précises (examen histobactériologique des éléments), il est impossible de conclure.

D'autres *érythèmes* ont été signalés. Nous ne dirons qu'un mot de l'érythème noueux, dont les rapports avec la septicémie tuberculeuse sont bien connus depuis les travaux de Landouzy et de M. Gougerot; nous avons vu qu'il pouvait précéder parfois le début clinique de la tuberculose miliaire (Kuhn et Goldscheider ; Ramond, Brodin et Chabrun) ; nous n'avons pas connaissance qu'il ait été observé au cours même de son évolution. Dans un cas (obs. XXI), nous avons vu survenir sur les membres inférieure un érythème du type urticarien, assez fugace. Nous nous contentons d'enregistrer le fait sans vouloir en tirer de conclusions pathogéniques. Northrup a constaté sur la peau d'un malade atteint de tuberculose miliaire des éléments nodulaires inflammatoires qui se sont révélés histologiquement des lésions tuberculeuses.

Le lichen scrofulosorum, l'érythème induré de Bazin ont été parfois associés à la tuberculose miliaire; on connaît les relations de ces deux affections cutanées avec l'infection bacillaire.

Un de nos malades (obs. XI) présentait, dans les premiers jours de la maladie, de l'herpès labial typique. Ce fait est exceptionnel et ne serait pas fait, s'il existait plus souvent, pour rendre aisé le diagnostic de la granulie.

Nous avons pu noter dans nos observations la rareté des escarres, qu'avaient constatée depuis longtemps Empis, Laveran et Jaccoud.

La lésion cutanée que l'on a pu observer le plus fréquemment est le *purpura*. Nous l'étudierons plus loin.

8° *SIGNES URINAIRES*

Les urines sont souvent peu diminuées d'abondance, elles restent le plus souvent claires. L'*albuminurie* est considérée comme à peu près constante. Dans certains cas même, elle pourrait être considérable (jusqu'à 20 grammes [Charcot, Potain]).

Dans la plupart de nos observations, l'albuminurie manquait, tout au moins au début, bien que l'autopsie dût révéler plus tard de nombreuses granulations rénales. L'absence d'albumine dans les urines a constitué parfois pour nous un élément de diagnostic non négligeable.

Jamais, en tout cas, on n'observe, par addition aux urines d'acide nitrique, les trois disques superposés, caractéristiques de la fièvre typhoïde.

Différents auteurs ont vu des hématuries survenir au cours de la tuberculose miliaire. Il appert qu'elles sont plus sous la dépendance d'un syndrome hémorragique que liées à des lésions spécifiquement tuberculeuses.

Le taux des chlorures peut être abaissé.

Le coefficient d'A. Robin est très augmenté.

Diverses réactions qui décèlent dans l'urine la présence de corps aromatiques sont constamment positives au cours des granulies : la diazoréaction d'Ehrlich, la réaction de Moritz-Weiss, la réaction au permanganate de potasse (Courmont, Vitry, Merklen).

La réaction de l'antigène de Debré et Paraf est également toujours positive.

Des bacilles de Koch peuvent être parfois mis en évidence dans l'urine des malades atteints de granulie; ce fait, en l'absence de pyurie, a une valeur considérable.

9° MODIFICATIONS DU SANG

On note, dans l'immense majorité des cas, une anémie plus ou moins importante. Le nombre des hématies peut parfois (obs. XI, XVI) s'abaisser au-dessous de deux millions.

Le nombre des leucocytes est parfois augmenté. Il est habituellement normal ou même abaissé; nous avons constaté ce fait dans tous les cas où nous avons pu faire un examen de sang à nos malades. Très souvent l'étude de la formule leucocytaire révèle une polynucléose neutrophile (80 à 90 %); l'étude de la formule d'Arneth montrerait une forte déviation de celle-ci vers la gauche (90 % de polynucléaires des deux premières classes).

Dans plusieurs cas (obs. XI, XVI), nous avons constaté une augmentation du taux des monocytes; ce fait nous semble mériter d'être souligné.

On a voulu (Gueguetchkori) trouver dans la formule sanguine des tuberculeux un élément de pronostic ; la lymphocytose sanguine s'observerait surtout pour cet auteur dans les formes à tendance folliculaire. Une telle étude n'a pas été faite chez les malades atteints de granulie.

La vitesse de sédimentation des globules rouges serait, chez eux, fort accélérée.

La réaction de déviation du complément, la séro-agglutination des bacilles de Koch, se montrent le plus souvent négatives.

On a constaté l'abaissement, dans le sang, du taux de la cholestérine (Chauffard) et de la carotine ; la quantité de ferment lipolytique serait aussi considérablement diminuée.

Le bacille de Koch a été trouvé dans le sang, avec une fréquence variable, par différents auteurs. M. Jousset, qui a été l'un des premiers à faire une telle constatation, admet lui-même sa rareté. M. Bergeron

est d'un avis identique et donne à ce fait une explication : il se produit, au cours des granulies, de véritables décharges bacillaires transitoires qui semblent, comme nous le verrons, bien démontrées par l'étude anatomique des granulies.

Enfin, peuvent s'observer parfois des altérations de la crase sanguine, un syndrome purpurique qui donne à la maladie une physionomie particulière.

II

FORMES CLINIQUES

GROUPEMENTS SYMPTOMATIQUES

S'il est une affection dans laquelle les types observés sont différents les uns des autres, dans laquelle le clinicien a besoin, pour s'éclairer, de tout son bon sens, doit étudier tous les signes, attacher son observation aux moindres détails et se fier également à l' « impression » que lui donnent l'aspect général du malade et ses antécédents, comme l'évolution de la maladie, c'est bien la granulie.

Il n'en existe pas de tableaux cliniques bien nettement définis. Elle apparaît dans des circonstances diverses; ses manifestations en sont très variables. Les modalités de son évolution sont impossibles à prévoir.

Dès les premiers travaux sur la tuberculose miliaire, Andral et surtout Waller, puis Empis, ont distingué les cas où domine l'atteinte de l'état général, les cas qui réalisent la « fièvre hectique aiguë » de Fournet, et ceux dans lesquels les signes pleuro-pulmonaires sont au premier plan (granulose suffocante de Jaccoud, forme catarrhale de la granulie et forme pleurale d'Empis).

Mais, devant la diversité d'aspects de la maladie, cette classification a semblé bientôt trop schématique. Chaque modification du syndrome typhoïde, chaque symptôme pulmonaire, chaque manifestation viscérale a pu donner le jour à une forme clinique nouvelle. L'idée que l'on a pu se faire de chaque forme, des symptômes qui la manifestent, des lésions qui en constituent le substratum anatomique et de sa pathogénie a varié d'année en année et n'est pas la même pour tous les auteurs. Tel veut que la forme typhoïde soit la seule expression de la tuberculose miliaire généralisée à tous les organes et que, dans les formes à symptomatologie pulmonaire, la dissémination granulique soit exclusivement pulmonaire. Tel autre, qui trouve, à l'autopsie des malades morts de granulie « pulmonaire » des granulations disséminées dans les viscères, pense qu'il s'agit de granulations « erratiques », qui n'ont aucune symptoma-

tologie propre, et qu'elles ne permettent pas de donner à la maladie le nom de granulie généralisée.

Loin de nous la pensée de vouloir nier l'existence de tuberculoses miliaires anatomiquement localisées ou nettement prédominantes sur un organe; il nous semble cependant qu'il est impossible de conclure des symptômes à la diffusion des lésions, d'affirmer, par exemple, que l'on trouvera des lésions exclusivement pulmonaires dans les formes à symptomatologie presque exclusivement pulmonaire.

La tuberculose miliaire, au sens anatomique du mot, peut être réalisée avant qu'éclatent les grands symptômes bruyants; ceci suffit à nous faire comprendre comment le groupement de ceux-ci en clinique dépend moins peut-être de la localisation des granulations que de la virulence des bacilles qui les créent, de la voie qu'ils empruntent pour se disséminer, de l'état antérieur de chaque viscère et des réactions humorales de chaque sujet.

Avant d'essayer de superposer les lésions aux manifestations cliniques des granulies, ce que nous ferons ultérieurement, il importe de connaître les divers groupements symptomatiques de la maladie, de tenter de les enchaîner les uns aux autres et de voir si l'on peut trouver en eux des éléments assez précis pour permettre de les identifier.

1° FORMES A TYPE DE MALADIE GÉNÉRALE

Cette forme est caractérisée par la prédominance nette des signes généraux sur les signes locaux. Elle se présente de telle façon, elle est si semblable à une maladie générale quelconque, si différente des manifestations de la phtisie chronique, que l'on peut expliquer fort bien l'erreur commise par Empis, après d'autres, à l'heure où les travaux de l'école allemande avaient détruit l'œuvre de Laennec et enveloppé de confusion le problème anatomo-clinique de la tuberculose.

a) ***Forme typhoïde.***

Waller a, le premier, attiré l'attention sur les ressemblances de la granulie avec la fièvre typhoïde pour en préciser les dissemblances. Depuis la monographie d'Empis, cette forme est devenue classique. Rien, ou presque rien, n'est à ajouter ou à retrancher de sa description première.

Après le début que nous avons vu, brusque ou progressif, succédant lui-même presque toujours à une période plus ou moins longue de fatigue, d'amaigrissement, de fièvre, la période d'état a commencé.

Ce qui frappe avant tout, dès qu'on approche le malade, c'est son aspect, c'est l'altération de l'état général.

Il a une température élevée à 39°5 ou 40°, il est somnolent, il éprouve une asthénie intense. Il se plaint de malaises divers : douleurs abdominales vagues, douleurs musculaires parfois. Sa langue est saburrale, mais humide et souvent trémulente; son pouls est accéléré et mou. Il présente quelquefois des épistaxis.

L'examen somatique ne révèle chez ce malade que peu de chose. L'abdomen est un peu ballonné, un peu douloureux à la pression. La palpation décèle parfois du gargouillement dans la fosse iliaque; il existe des troubles intestinaux : constipation ou, plus souvent, diarrhée.

La rate est volumineuse, le foie gros et douloureux.

L'examen de l'appareil respiratoire ne révèle rien ou presque rien. La sonorité pulmonaire est normale; on n'entend à l'auscultation qu'une légère rudesse diffuse ou localisée à l'un des sommets, ou quelques râles fins, ou quelques râles de bronchite qui viennent rendre plus grande la ressemblance avec la fièvre typhoïde. Mais déjà le rythme respiratoire est accéléré, plus rapide que ne le comporte l'état de la température; la cyanose discrète des lèvres, du nez et des ongles vient témoigner de la gêne respiratoire commençante.

La tension artérielle est basse; les urines sont relativement claires et souvent relativement abondantes. Elles contiennent parfois de l'albumine.

Tel est, aux premiers jours, l'aspect d'un malade atteint de tuberculose miliaire à forme typhoïde. Il comporte lui-même des variations.

L'état général peut être plus ou moins atteint. Il est des malades que l'on trouve dans un véritable état ataxo-adynamique; il en est d'autres, au contraire, qui, avec une fièvre élevée, ont un facies relativement peu altéré, qui parlent, qui ont bon appétit et qui dorment la nuit.

De jour en jour, l'aspect se modifie. L'asthénie devient plus intense, les malaises plus grands. La température peut devenir irrégulière et, surtout, s'accuse un amaigrissement rapide et intense, véritable « autophagie fébrile » (Jaccoud). La face est émaciée, le nez pincé, le thorax est décharné. L'abdomen, naguère ballonné, est souvent rétracté; les épines iliaques deviennent saillantes.

Dans cette forme, où, par définition, la pyrexie est le fait dominant, les manifestations viscérales diverses de la tuberculose miliaire sont reléguées au second plan, ou suffisamment diffuses pour que l'une d'entre elles n'attire pas plus l'attention que les autres et pour rester cliniquement discrètes.

Cependant, tôt ou tard, l'atteinte d'un ou de plusieurs organes devient manifeste, émerge du complexus symptomatique et entraîne parfois des erreurs de diagnostic.

L'augmentation importante du volume du foie, la douleur que la palpation réveillait à cet organe, le teint subictérique, la présence d'urobiline dans les urines ont pu dans un cas (obs. X) nous faire penser à un abcès hépatique. Plus souvent, ce sont les signes pulmonaires qui deviennent plus manifestes: un foyer de râles est découvert, la dyspnée devient plus intense, et peut même réaliser le tableau de l'asphyxie tuberculeuse aiguë. D'autres fois, ce sont des signes d'atteinte méningée qui apparaissent : céphalée vive, raideurs de la nuque, somnolence ou troubles sphinctériens.

Mais ces divers signes viscéraux plus précis peuvent ne survenir qu'après de longs jours d'évolution d'une maladie presque exclusivement générale et constituer l'épisode clinique terminal de la granulie.

Elles peuvent aussi, quoique rarement, ne jamais apparaître : la maladie reste jusqu'au bout une « grande pyrexie », sans signes de localisation bien nets.

Cette granulie à forme typhoïde, suffirait, nous semble-t-il, à résumer tous les cas de tuberculose miliaire où prédomine l'altération de l'état général, où ce syndrome est tout au moins le premier en date parmi les autres, et celui qui attire le premier l'attention.

On a voulu créer d'autres formes cliniques.

*b) **Forme pyohémique.***

Bard l'a identifiée sous le nom de « granulie suppurée ».

Elle serait caractérisée par une atteinte plus profonde de l'état général et, surtout, par le type de la courbe thermique : celle-ci présente le type intermittent ou largement rémittent. Chaque ascension est accompagnée de frissons, chaque chute de température s'annonce par des sueurs profuses (1).

La mort serait, dans cette forme, fatale à brève échéance, les lésions granuliques évolueraient rapidement vers le stade caséeux; d'où le nom de granulie suppurée.

Rapporter un tel tableau clinique à un tel substratum anatomique nous semble beaucoup trop schématique; qu'il nous suffise de nous rapporter seulement à l'une de nos observations (XVIII) qui était bien, cliniquement, une « granulie suppurée » : les lésions miliaires étaient des nodules folliculaires et fibreux.

Cette forme ne nous paraît pas devoir trouver une place à part dans la classification symptomatique de la tuberculose miliaire. Son intérêt réside

(1) Letulle et M. A. Jacquelin ont étudié, sous le nom de « tuberculose caséeuse miliaire », une observation qui semble se rapprocher beaucoup du syndrome morbide identifié par Bard.

seulement dans les problèmes de diagnostic qu'elle est susceptible de poser.

c) Il en est de même du syndrome décrit par HÉRARD, CORNIL et HANOT sous le nom de « ***Phtisie aiguë à forme d'embarras gastrique ou de fièvre synoque*** », et identifié par eux avec ce que LEUDET appelait « la forme latente de la phtisie aiguë » et EMPIS, « la fièvre gastrique ». Il ne s'agit ici que d'une altération de l'état général: « courbature, brisement des membres, pesanteur de tête, état fébrile avec exacerbation vespérale », associée à des troubles digestifs plus ou moins marqués, le tout pouvant être extrêmement discret et être pris « pour une simple indisposition banale ».

Des accidents bruyants pleuro-pulmonaires ou méningés succèdent souvent à cet état.

Cette forme clinique n'est sans doute que le « syndrome prémonitoire » des granulies ou qu'une forme atténuée de la forme typhoïde. Elle ne mérite pas d'être retenue.

Evolution.

La mort est la terminaison la plus habituelle de la granulie à forme typhoïde. Elle survient au bout d'un temps plus ou moins long. WALLER a vu un malade emporté en dix jours par une phtisie aiguë miliaire sans signes de localisation. EMPIS rapporte le cas d'un jeune homme mort après une semaine de maladie. DIEULAFOY et d'autres auteurs ont fait des observations semblables. Ces faits sont rares dans la forme typhoïde et en caractérisent une forme *suraiguë*.

La maladie dure habituellement plusieurs semaines ; nous verrons plus loin l'importance que HUEBSCHMANN et ARNOLD ont donnée au facteur *durée* pour l'appréciation de l'histogénèse des lésions. Sur les trente-cinq cas qu'ont rapportés HUEBSCHMANN et ARNOLD, treize ont duré moins de trois semaines ; neuf, de trois à dix semaines ; treize, plus de dix semaines.

L'évolution de la granulie s'est faite, dans la plupart de nos observations, en quatre à six semaines. Mais l'évaluation de la durée de la maladie ne peut que rarement être faite de façon absolument précise, car le début exact de la période d'état est souvent difficile à distinguer des divers troubles qui l'ont précédé. Même lorsque les premières manifestations cliniques de la granulie ont été relativement brusques, il ne s'ensuit pas qu'il faille prétendre qu'elles ont coïncidé avec le début de

la dissémination miliaire ; celle-ci peut parfois, comme nous l'avons vu plus haut, être réalisée au cours de la phase prémonitoire des accidents aigus.

C'est là la forme habituelle, la forme *aiguë* de la granulie à forme typhoïde.

Dans d'autres cas, l'évolution est plus longue ; des granulies *subaiguës* sont ainsi réalisées. Elles ne diffèrent guère d'ailleurs des formes aiguës que par leur durée, qui peut atteindre six semaines, deux mois et plus. La durée de la phase prémonitoire est plus longue (obs. XV) ; celle de la maladie elle-même est également prolongée. Dans certains cas, la température est aussi élevée; mais l'état général paraît moins atteint, l'appétit est conservé, la torpeur est peu marquée ou nulle, les malades sont parfois gais et euphoriques (obs. XV; cas Ramond, Brodin, Chabrun). Les localisations viscérales se manifestent moins vite, l'amaigrissement est moins rapide.

Dans d'autres cas, la durée est prolongée parce qu'il survient des *rémissions,* comme l'avait montré Jaccoud. La température, après quelques jours, peut tomber progressivement et se maintenir à 38° et au-dessous. L'appétit renaît ; le poids augmente. De telles rémissions sont suivies, après quelques jours seulement, ou quelques semaines, d'une rechute mortelle.

Enfin la granulie subaiguë peut revêtir d'emblée un aspect bien particulier. Plus que par la durée de son évolution, elle est caractérisée par la prédominance de l'amaigrissement et de l'asthénie sur tous les autres signes (Acuna et F. Bazan). Les malades ont bon appétit, se lèvent, se promènent ; leur température n'excède pas 38° ou 38°5. Les symptômes locaux sont nuls ou à peu près. L'auscultation ne révèle que quelques râles discrets. Parfois, c'est un syndrome méningé qui domine (Henry Bourgeois). Dans d'autres cas, seule l'atteinte de l'état général existe : les signes observés sont plus des signes toxiques (Trémolières et Moussoir) qu'infectieux. Ces évolutions semblent bien réaliser des formes de passage entre les granulies aiguës et les « granulies froides ». Ce sont des formes « tièdes », suivant la dénomination que MM. Brulé, Huguenin et Foulon ont proposée pour elles, avec un peu d'ironie peut-être.

Quelle que soit la durée totale de la maladie, *la mort survient* dans différentes conditions :

Ou bien elle est le résultat de la cachexie et de la déchéance progressives du malade. Véritablement squelettique, présentant quelquefois du muguet (Letulle et Jacquelin), celui-ci tombe, à la période terminale de la maladie, dans une torpeur voisine du coma. Il est, deux ou trois fois par jour, couvert de sueurs profuses qui apparaissent brusquement. La température subit quelquefois une chute éphémère la veille ou l'avant-veille

de la mort; nous l'avons mainte fois constaté dans nos diverses observations.

Dans la plupart des cas, la terminaison fatale est imputable à des manifestations viscérales qui viennent modifier complètement l'allure clinique d'une maladie jusque-là presque exclusivement générale.

Des douleurs abdominales vives, suivies de constipation ou de diarrhée, de rétention d'urine, de ballonnement du ventre, de la constitution d'une petite quantité d'ascite, témoignent d'une atteinte entéro-péritonéale, latente jusque-là (obs. VI). L'apparition de céphalée, de délire, de contractures, fait prévoir un coma à brève échéance; c'est alors une méningite tuberculeuse qui termine la maladie (obs. XI, XXI). Très souvent, les manifestations pulmonaires, si discrètes au début de la forme typhoïde, deviennent prédominantes, soit que des signes diffus de catarrhe bronchiolaire ou des signes en foyers disséminés apparaissent à l'auscultation (obs. XV, XVI), soit qu'éclate brusquement, en quelques heures, une dyspnée formidable (obs. XIX) suivie de cyanose et d'asphyxie. La granulie, de « typhoïde » devient alors « pulmonaire »; la « granulie à symptômes diffus » devient « granulie à symptômes localisés ou prédominants ».

Dans d'autres cas, beaucoup plus rares, les malades succombent à un accident brutal (hémoptysie, pneumothorax) qu'on peut considérer comme une complication, témoin de l'évolution d'un foyer tuberculeux plus ancien ou d'une association morbide. Nous envisagerons ces faits ultérieurement.

La *guérison* de la granulie à forme typhoïde qui reste, dans l'esprit de quelques médecins, l'unique expression de la tuberculose miliaire généralisée, est-elle possible ? L'organisme atteint est-il parfois capable de résister victorieusement à la dissémination des nodules tuberculeux ?

Avec les seules ressources de la clinique, différents auteurs, au cours du dernier siècle, ont publié des observations de granulie aiguë terminées par la guérison.

Colin rapporte une observation de granulie améliorée; Stick, de granulie guérie. Jaccoud, qui a, par ailleurs, tant insisté sur la curabilité de la phtisie, considère que de tels faits sont trop exceptionnels pour que l'on puisse « en tenir compte dans le pronostic ». Empis, lui, croit fermement à la possibilité de la guérison et pense même que c'est une terminaison fréquente de la granulie. Mais il affirme cela sur des lésions par trop peu caractéristiques. Jusqu'à l'apparition de la radiographie, l'opinion générale était que la « tuberculisation aiguë » est une affection fatalement mortelle. L'impossibilité de contrôler un diagnostic toujours difficile obligeait à penser que les prétendues guérisons supposaient des erreurs de diagnostic.

Les observations consignées dans la thèse de Pallard, dont Bard s'est servi pour identifier la « granulie discrète «, ne pouvaient non plus convaincre l'opinion sur la possibilité de la guérison, car elles n'avaient de contrôle ni radiologique ni anatomique (1).

Le contrôle radiologique de la granulie une fois réalisé, on s'est aperçu que de longues rémissions, que la guérison même, surviennent parfois après l'éclosion des tubercules miliaires. L'étude des granulies froides devait renforcer cette notion au point que, tant chez l'enfant (Marfan) que chez l'adulte (thèse de Bourgeois), on décrit des granulies curables et que von Kern et Johan ont pu parler de la facilité *(möglichkeit)* avec laquelle guérit la tuberculose miliaire !

Mais le contrôle radiologique n'est que pulmonaire; de là à penser que les formes qui guérissent sont toujours des formes localisées, il n'y a qu'un pas : « Le pronostic de la granulie à forme typhoïde est fatal, écrit Gimbert, ... les granulies à forme localisées peuvent guérir si elles restent localisées... »

La curabilité de la tuberculose miliaire généralisée nous semble, quant a nous, possible, plus fréquente même qu'on oserait le penser, que la granulie survienne secondairement à des lésions pulmonaires assez importantes, ou qu'elle soit cliniquement primitive (obs. XVIII). Les enseignements que l'on peut tirer de l'étude anatomo-clinique des granulies nous paraissent, en faveur de cette thèse, les arguments les plus convaincants.

Dans certains cas, très exceptionnels, mais dont nous avons observé des exemples, la chute thermique est complète, la reprise d'appétit et de poids se fait avec rapidité, la guérison semble se maintenir pendant des années.

Plus souvent, la guérison est éphémère. Tôt ou tard, après des semaines ou des mois, surviennent des accidents variables : une méningite rapide, souvent mortelle (obs. XVIII), un réveil aigu des lésions (obs. XXIV) ou une tuberculose ulcéro-caséeuse viscérale évolutive.

Dans ces derniers cas, la guérison de la dissémination miliaire s'est faite, mais l' « immunité » n'a pas duré. La granulie n'a été qu'une étape dans l'évolution de la tuberculose. L'essentiel, pour ce que nous voulons démontrer, est quelle ait été franchie.

(1) Sous le nom « granulie discrète », Bard décrit des poussées fébriles survenant chez des tuberculeux latents ou peu évolutifs, primitifs en apparence. Cette forme semblerait, de par ses signes cliniques, une granulie à forme typhoïde en miniature. L'absence de contrôle anatomique précis de ces faits nous interdit d'en faire ici plus qu'une mention : ils semblent se rapprocher d'ailleurs plus de la tuberculose abortive (Jousset) ou des états septicémiques bacillaires curables du type Landouzy que de la « granulie » proprement dite.

2° *DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL*

Du fait de la prédominance de l'altération de l'état général, du fait de l'absence à peu près complète de tout signe pulmonaire, parfois de tout antécédent certain de tuberculose, ces formes posent, dans l'immense majorité des cas, des problèmes si difficiles, que souvent le diagnostic n'est pas fait. Ceci tient à la séméiologie même de la granulie, qui peut n'avoir rien de caractéristique, et aussi à la rareté relative de la maladie: on n'y pense pas toujours en présence d'une fièvre continue.

L'affection qui lui ressemble le plus, ainsi que son nom même l'indique, est, sans nul doute, la *fièvre typhoïde* : même début parfois, insidieux, marqué par la même température ascendante, la même fatigue, les mêmes épistaxis. Même aspect à la période d'état : « la dothiénentérie et la phtisie aiguë ont l'état typhoïde en commun » ; même température continue, même absence de signes de localisation, même splénomégalie, mêmes troubles digestifs parfois.

Les différents auteurs se sont attachés à montrer les différences qui existent entre les deux affections. Si leur distinction, de par l'examen clinique seul, est quelquefois réellement impossible, la ressemblance n'est, dans la grande majorité des cas, que très générale. Une étude détaillée des symptômes et des signes permettrait déjà de trouver les éléments du diagnostic de granulie.

La période d'incubation est plus longue dans celle-ci que dans la fièvre typhoïde. L'asthénie n'est pas le véritable état typhoïde, la langue n'est pas sèche et rouge sur les bords, la température n'a pas la régularité qu'elle a dans l'infection éberthienne, ou bien elle est moins élevée (Jaccoud). Le pouls est, dans la granulie, rapide, rarement dicrote. Il n'y a pas de taches rosées. Les urines n'ont pas le même aspect. Enfin, le typhique ne maigrit pas, sinon à l'approche de la convalescence, et la fonte musculaire est rapide dans la tuberculose miliaire. Il n'est pas jusqu'aux manifestations pulmonaires qui ne puissent servir au diagnostic. Dans la typhoïde, il existe des râles de congestion et de bronchite des bases, mais pas de symptômes fonctionnels ; dans la granulie, c'est l'inverse qui est observé (Louis Ramond).

Même si le clinicien prend note de tout cela, il pense plus ordinairement à une fièvre typhoïde de symptomatologie un peu anormale qu'à une tuberculose miliaire, étant donné la rareté relative de celle-ci, répétons-le, et aussi la répulsion inconsciente qu'inspire ce diagnostic, qui équivaut, le plus souvent, à un arrêt de mort.

La fièvre typhoïde n'est guère éliminée que lorsque les tests de labora-

toires de la maladie se révèlent absents. Ceux-ci constituent des éléments de diagnostic négatifs d'une importance considérable; certains auteurs (Armengaud), peu après les travaux de Widal, avaient bien publié des cas de tuberculose miliaire où le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde s'était révélé positif; maintenant que sa valeur n'est plus contestée par personne, on peut dire qu'il a, lorsqu'il est négatif, une importance immense pour le diagnostic de granulie.

Des difficultés peuvent surgir dans la convalescence d'une dothiénentérie. Nous avons gardé le souvenir d'une jeune malade que nous avons observée, à l'hôpital Laennec, dans le service de M. le docteur Claisse, dont nous étions l'externe : une réascension thermique, quelques jours après la défervescence, a pu longtemps faire penser qu'il s'agissait d'une rechute de la fièvre typhoïde dont elle venait d'être atteinte; une tuberculose miliaire, entée sur la dothiénentérie, était en réalité la cause de cette fièvre.

Bien d'autres affections peuvent être confondues avec la granulie à forme typhoïde.

Un malade, entré au mois de juin 1929 dans le service de M. le professeur Bezançon, présentait une température continue avec torpeur, cyanose légère, céphalée et légère raideur de la nuque. Il était fatigué depuis fort longtemps; une hémoptysie était survenue chez lui au mois de janvier; l'hypothèse d'une granulie était, devant un tel tableau, justifiée. Quinze jours après l'entrée à l'hôpital seulement apparut un souffle cardiaque, à timbre piaulant; l'hémoculture révéla qu'il s'agissait d'une *endocardite maligne à gonocoques*.

La *grippe* a été le premier diagnostic porté chez un de nos malades (obs. XV), d'autant plus facilement qu'une épidémie en sévissait alors et qu'il existait un catarrhe naso-pharyngé.

La tuberculose miliaire peut simuler les *septicémies* diverses, streptococciques, pneumococciques, collibacillaires, méningococciques. Le diagnostic de la granulie devient particulièrement difficile dans le *post partum* et le *post abortum*.

Si quelques signes de localisation viscérale existent, on pensera souvent à une *suppuration profonde*. On avait supposé, chez un malade (obs. X) dont nous rapportons l'histoire, qu'il était atteint d'un abcès du foie, tant la douleur hépatique et le subictère étaient nets. Un phlegmon périnéphrétique, un abcès sous-phrénique, une suppuration pyélique peuvent être envisagés. Dans tous ces cas, outre l'étude minutieuse des symptômes et des antécédents, les diverses épreuves de laboratoire (hémoculture, étude des éléments figurés du sang) rendent les plus grands services.

La fièvre de Malte, le paludisme primaire, le typhus exanthématique ont été parfois confondus, dans certaines conditions, avec la tuberculose

miliaire. Le séro-diagnostic, l'intradermo-réaction à la mélitine, l'examen du sang, la réaction de Weil-Félix permettent la distinction.

Enfin, alors même qu'on serait presque sûr que la maladie en cause est une affection tuberculeuse aiguë, lorsque les antécédents, la négativité de tous les tests de laboratoire des diverses maladies sus-indiquées, certains signes particuliers plaident en sa faveur, devrait-on pour cela penser qu'il s'agit d'une granulie aiguë ? Les diverses *septicémies tuberculeuses* non génératrices de tubercules miliaires seraient encore à envisager. Landouzy et ses élèves, Laederich, Gougerot et d'autres auteurs ont donné d'elles des descriptions qui permettent d'en saisir la genèse et le rôle dans l'évolution de la tuberculose. Elles sont, à vrai dire, fort rares chez l'adulte; leur évolution est moins bruyante que celles des granulies, plus lente, plus sujette à rechutes. Elles aboutissent à la guérison, au moins temporaire. Leur diagnostic ne saurait être qu'un diagnostic d'exception, après élimination d'une foule d'autres affections ; encore devra-t-on, si l'on veut éviter les erreurs, ne l'affirmer qu'avec beaucoup de circonspection.

3° *FORMES A MANIFESTATIONS VISCÉRALES PRÉDOMINANTES*

Si, bien souvent, les manifestations viscérales diverses de la tuberculose miliaire n'apparaissent qu'après quelques jours, elles sont souvent aussi patentes dès le début, elles dominent le tableau clinique durant toute l'évolution de la maladie.

Faut-il penser qu'il s'agit ici de granulies « localisées », ainsi qu'on les appelle le plus souvent, que la dissémination des granulations s'est faite de façon primitive, ou nettement prédominante, ou exclusive dans tel ou tel organe ?

Si cela est dans certains cas — et c'est indiscutable, — le terme de granulies localisées est bien souvent injustifié; le substratum anatomique de telles formes est bien souvent une dissémination miliaire généralisée.

Quant à penser que les viscères dont l'atteinte se manifeste la première sont toujours les premiers atteints, ce serait risquer de faire un raisonnement trop simpliste et de méconnaître les diverses réactions propres à chaque individu, à chaque organe ; celles-ci ne se produisent pas toujours immédiatement après l'apparition des granulations. Les lésions pulmonaires, décelées par la radiographie, restent bien souvent, malgré leur diffusion, absolument latentes, et ceci, comme les faits que nous avons

relatés à propos du début apparent de la maladie, nous engage à ne donner aux symptômes une interprétation anatomique ou pathogénique qu'avec la plus grande prudence.

Formes pulmonaires.

Les symptômes thoraciques observés au cours de la tuberculose miliaire sont, comme nous l'avons vu, extrêmement divers. Quels qu'ils soient, ils sont toujours accompagnés de dyspnée ; celle-ci peut même exister sans que l'auscultation révèle le moindre adventice.

Ce fait suffit à caractériser une des formes les plus frappantes de la tuberculose miliaire.

a) Dyspnée prédominante : forme suffocante.

L'importance de la dyspnée dans les manifestations pulmonaires de la tuberculose n'avait pas pu ne pas frapper Bayle ; il a décrit les « accidents de suffocation » qui surviennent au cours de l'évolution de la phtisie tuberculeuse. Louis constata qu'ils ne sont parfois pas accompagnés « de la plupart des symptômes qui servent à la phtisie de cortège habituel ».

Andral donna à cette forme ainsi isolée le nom de « forme asphyxique de la phtisie aiguë ». Graves, tout imprégné des idées de Reinhardt et de Virchow, la sépara de la phtisie et l'appela « asphyxie tuberculeuse aiguë », en en donnant une description restée célèbre. Empis la fit rentrer dans le cadre de sa « granulie ». C'est après les travaux de Grancher et Thaon que, l'unité de la phtisie étant enfin reconnue, Jaccoud lui-même, cet ancien dualiste convaincu, parla de « forme suffocante de la phtisie aiguë ».

Graves, Waller, Colin, Laveran ont fait ressortir les particularités curieuses de cette forme de la granulie. Elle se voit surtout chez l'adulte, entre vingt et vingt-cinq ans. Elle survient parfois sans autres prodromes que des malaises vagues, un peu de fièvre. Ces prodromes ont, dans d'autres cas, une évolution et une intensité assez grande pour réaliser le tableau que nous avons étudié sous le nom de « syndrome prémonitoire de la tuberculose miliaire ». Ils peuvent aussi passer à peu près inaperçus, ou sont de courte durée, à tel point que l' « asphyxie tuberculeuse aiguë » survient quelquefois de façon brutale et que son apparition est foudroyante. A cause du début subit de la suffocation, à cause de la fréquence relative de celle-ci chez les sujets jeunes, dans l'armée

par exemple, c'est sous le masque de la forme asphyxique que paraissait se manifester jadis, aux yeux de Colin, le génie épidémique de « la maladie granuleuse ». Certains auteurs, comme Laveran qui a repris, après Colin, l'étude des granulies dans l'armée, ont voulu voir dans certaines maladies fréquemment pulmonaires comme la grippe, épidémiques celles-là, une cause favorisante et de la « tuberculisation aiguë » des phtisiques chroniques et de sa forme suffocante. Notons déjà, en effet, que celle-ci se voit avec une particulière fréquence au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, « dont elle peut être un mode de terminaison plus ou moins prématurée » (Bayard). Elle méritera une place dans l'étude des « granulies secondaires ».

Le signe dominant est une dyspnée dont l'intensité et la précocité permettent seules d'identifier cette forme. Dans le cas que nous envisageons seul ici, de tuberculose miliaire primitive, tout au moins en apparence, la dyspnée apparaît peu après une ascension thermique brusque accompagnée de frissons.

En quelques heures, elle prend des proportions effrayantes. La rapidité des mouvements respiratoires, la cyanose toujours très marquée qui accompagne la dyspnée, d'abord visible sur la face où elle s'associe à la pâleur, et aux extrémités, donnent au malade un aspect vraiment dramatique. Des gouttes de sueur perlent à son front. Il a la bouche entr'ouverte et grimaçante ; son regard exprime l'angoisse ou la résignation. Il ne connaît aucun répit, car la gêne respiratoire est continue et nulle thérapeutique ne peut vraiment l'atténuer.

La toux est inconstante dans sa forme et dans sa fréquence ; elle ne constitue souvent qu'un symptôme des plus accessoires. Parfois, au contraire, elle est incessante, pénible, et précède de quelques jours l'apparition de la dyspnée (Mairet, Hérard et Cornil). Il en est de même de l'expectoration, qui est d'abondance fort variable. Assez souvent (obs. XIX), elle est mousseuse, spumeuse, colorée en rose ou jaunâtre par de faibles quantités de sang. Ici, comme dans les autres formes, les véritables hémoptysies sont rares.

La température est des plus variables. Dans l'immense majorité des cas, elle est extrêmement élevée, continue ou faiblement rémittente, ou intermittente, ou sujette à toutes les variations, comme dans n'importe quelle forme de tuberculose miliaire.

Christy, Bresty, Jaccoud lui-même, Hérard, Cornil et Hanot ont signalé des cas où l'hypothermie remplace la fièvre; ce fait est le « résultat, disent ces derniers auteurs, d'un collapsus qui se rencontre parfois ici, comme dans toutes les grandes pyrexies, et en vertu des mêmes conditions pathogéniques ». Nous n'avons jamais pu constater qu'une hypothermie éphémère de vingt-quatre ou quarante-huit heures précé-

dant de peu la mort. MM. Letulle et Bezançon ont rapporté une observation, consignée dans la thèse de Claude, d'une asphyxie tuberculeuse ayant évolué sans fièvre.

L'examen physique du thorax ne révèle rien de constant. Toutes les variations que l'on observe au cours de n'importe quelle forme de tuberculose miliaire sont ici possibles.

La percussion révèle le plus souvent un son normal, ou même tympanique (Hirtz), dû à l'emphysème surajouté.

L'auscultation ne peut trouver, bien souvent, qu'un murmure vésiculaire un peu diminué, un peu confus, une respiration « trouble », ici rude et grave, là presque complètement inaudible ; parfois quelques fines crépitations sont perçues çà et là dans la poitrine, aux sommets surtout, associés à quelques râles de bronchite.

Dans d'autres cas, au contraire, l'on perçoit, comme dans la bronchite capillaire, une pluie de râles humides, disséminés, à bulles inégales, mais dans l'ensemble assez fines, et de râles secs prédominant quelquefois et plus fixes (Marfan) aux sommets (obs. IV). Parfois de véritables foyers légèrement submats de râles fins, avec respiration soufflante ou souffle véritable, sont perçus aux bases, aux sommets, dans les aisselles; ils sont éphémères, variables. Les râles sibilants et ronflants qui les accompagnent sont au contraire plus fixes ; les signes d'auscultation sont grossièrement ceux d'une broncho-pneumonie.

Tout cela est fort variable ; il est impossible d'établir aucune règle. « Ce qui frappe ici surtout, c'est l'intensité de la dyspnée, la soudaineté de son invasion et la rapidité avec laquelle elle peut conduire à l'asphyxie mortelle. » (Bresty.)

L'évolution est, en effet, le plus souvent fatale.

La dyspnée croît en intensité de jour en jour, de façon continue, jusqu'à l'asphyxie terminale ; parfois de courtes rémissions se produisent, au cours desquelles survient un soulagement passager ; mais la gêne respiratoire reparaît bientôt plus violente, plus pénible, plus grave.

Le malade tombe bientôt dans l'adynamie ; sa peau est tigrée de marbrures violettes, couverte de sueurs froides. Il succombe dans un demi-coma ou assez brusquement avec des convulsions. Peu avant la mort peuvent survenir des signes de défaillance cardiaque brusque : la turgescence des vaisseaux du cou, le gros foie, l'accélération du rythme cardiaque et parfois son irrégularité, des œdèmes des membres inférieurs sont les principaux. Ils sont fort difficiles à identifier parmi les symptômes propres à l'asphyxie.

Si les manifestations pulmonaires sont ici prédominantes, si elles peuvent estomper toutes les autres, ou même exister seules, on retrouve le plus souvent pourtant quelques-uns des signes qui caractérisent la tuber-

culose miliaire généralisée. Outre la fièvre, à peu près constante, on peut noter une hypertrophie hépatique, de la diarrhée et des douleurs abdominales, une splénomégalie, des lésions pharyngo-laryngées (obs. V), et surtout des signes méningés : léger Kernig, légère raideur de la nuque ou céphalée vive. L'amaigrissement est d'une effrayante rapidité : le malade succombe autant à la cachexie aiguë qu'à l'asphyxie.

De toutes les formes de la tuberculose miliaire, c'est la forme pulmonaire suffocante qui évolue le plus vite.

Nous avons vu le syndrome asphyxique évoluer chez un de nos malades (il s'agissait d'une forme secondaire) en trois jours (obs. V); dans un autre cas, la mort est survenue au bout de deux jours (obs. XIX) ; une autre fois, les phénomènes asphyxiques ont duré huit jours (obs. IV). Bayard rapporte un cas de mort survenue le lendemain du début de la dyspnée ; dans une observation de West, le malade a succombé le sixième jour. La durée de l'évolution excède rarement quinze jours.

Cependant, ici encore, se voient parfois des évolutions prolongées. Nous avons connaissance que, chez un malade du service de M. le docteur Genevrier, à l'hôpital Saint-Joseph, des accès de suffocation à tendances asphyxiques ont été entrecoupés de rémissions longues de plusieurs semaines ; la mort ne survint qu'à la troisième crise. L'autopsie révéla une tuberculose miliaire généralisée. Nous avons eu entre nos mains, grâce à M. Descomps, interne à l'hôpital Saint-Joseph, des documents histologiques provenant de ce cas, dont nous ferons mention ultérieurement.

b) ***Autres formes pulmonaires.***

Les signes de bronchite diffuse, associés à des râles sous-crépitants disséminés, les signes en foyers, même éphémères, donnent à la maladie une physionomie un peu spéciale et font que le diagnostic se pose souvent avec diverses affections pulmonaires aiguës.

Leur présence, fort inconstante au cours de la « tuberculisation miliaire des poumons », suffirait à caractériser la forme pulmonaire catarrhale de la granulie, ainsi que le pensait déjà Empis. Cette forme catarrhale est encore décrite dans tous les traités.

Certains auteurs sont allés plus loin et, suivant que les adventices étaient diffus ou groupés en foyers, distinguaient une forme *compliquée* de bronchite capillaire et une forme compliquée de broncho-pneumonie. Telle était la classification proposée par Hérard, Cornil et Hanot, qui ont, les premiers, fait cette distinction. Le mot « compliquée » dénotait l'incertitude dans laquelle se trouvaient ces auteurs au sujet de la nature exacte de la splénisation pulmonaire qui accompagne parfois

l'éclosion des tubercules dans le poumon. « Les inflammations péritu-berculeuses, disaient-ils, sont-elles toujours les conséquences du développement des nodules tuberculeux ? Ne sont-elles pas, dans quelques cas au moins, l'altération primitive qui provoque, qui facilite ou accélère la germination du micro-organisme spécifique ? Enfin, est-on bien certain que ces phlegmasies sont réellement des lésions banales, qu'elles ne sont pas non plus elles-mêmes des lésions spécifiques, qu'elles ne constituent pas une des formes que peut revêtir l'altération tuberculeuse ? »

Nous nous expliquerons plus tard sur la réponse que l'on peut donner maintenant à ces questions, malgré les faits certains, contrôlés bactériologiquement, d'infections diverses, non tuberculeuses, parfois associées, comme la pneumonie lobaire aiguë (Ribadeau-Dumas et Rolland).

La forme à type de bronchite capillaire aurait un début lent, insidieux, fait, comme celui de toute tuberculose miliaire, de fatigue générale, d'amaigrissement et surtout d'une toux pénible, incessante, de sensation de constriction à la base du thorax. L'expectoration est abondante, mousseuse, mais non visqueuse ni sanguinolente, parfois striée de sang pur, parfois jaune verdâtre, purulente, sans caractères constants en somme, mais toujours assez abondante.

La percussion du thorax ne montre pas de modification du son, ou montre même une sonorité exagérée. Des râles diffus, disséminés, ou passagèrement limités en un point du thorax « présentent une grande mobilité de siège et alternent souvent les uns avec les autres » ; le murmure vésiculaire est souvent affaibli (obs. XXIII).

Mais la dyspnée est toujours extrêmement vive, s'accompagne bientôt de cyanose ; elle est progressivement croissante.

La fièvre, la pâleur, l'amaigrissement, l'asthénie profonde, la prostration sont extrêmement marqués. Des troubles digestifs se voient parfois.

Un peu de délire, quelques signes méningés peuvent apparaître avant la mort qui survient après un temps variable (quelques jours à plusieurs semaines), quelquefois après une amélioration temporaire, contraire à toutes les prévisions.

Dans la forme à type de broncho-pneumonie, de pneumonie, la symptomatologie d'ensemble est fort analogue ; mêmes signes généraux, même abattement, même amaigrissement, même pâleur, même fièvre, même accélération du pouls. La toux est aussi fréquente et quinteuse, la dyspnée aussi vive. La différence n'existe guère que dans les signes physiques : on peut trouver à l'un des côtés de la poitrine une zone de matité, rendue plus nette encore par les zones d'hypersonorité voisines. De véritables foyers d'hépatisation, de splénisation sont manifestés par du souffle parfois, par des râles à bulles variables, par de la broncho-égophonie. Ils sont le plus souvent noyés dans une grande abondance de râles secs et diffus.

Ils sont le plus souvent éphémères et variables, mais peuvent dans quelques cas présenter une assez grande fixité (obs. III) et durer quelques jours.

La mort survient rapidement, après deux à trois semaines d'évolution, parfois seulement au bout d'un mois. L'asphyxie est généralement le phénomène dominant de cette « forme ».

Si l'on veut chercher des particularités de celle-ci, on pourrait peut-être les trouver dans la fréquence un peu plus grande de la constatation des bacilles dans l'expectoration, dans la fréquence plus grande des hémoptysies. Sont-ce là des phénomènes qui suffisent à la caractériser ? Ils sont, sans nul doute, surtout témoins des lésions pulmonaires antérieures et aussi, comme nous le verrons, du nombre des bacilles disséminés dans le parenchyme pulmonaire.

Avec M. Jousset, nous ne pensons pas que ces deux formes méritent une place à part dans la classification symptomatique des granulies.

Rien ne caractérise vraiment leur évolution, leur apparition, leurs symptômes. Les redites auxquelles nous avons été obligé pour en faire, ne serait-ce qu'une seule mention, en sont la meilleure preuve. Si elles méritent d'être retenues, ce n'est qu'en raison des problèmes de diagnostic qu'elles posent. Elles ne sauraient jamais constituer cliniquement que des syndromes physiques et non des formes cliniques et évolutives particulières.

Le syndrome catarrhal s'observe aussi bien dans la forme dite asphyxique (obs. IV) que dans la forme typhoïde (obs. XX); il en est de même du syndrome de broncho-pneumonie (obs. III).

L'un et l'autre syndrome sont en tout cas toujours accompagnés d'une dyspnée effroyable, qui ne présente vraiment aucun caractère bien particulier, capable de la distinguer de celle de la forme suffocante de la granulie.

Toutes ces manifestations : dyspnée, signes de bronchite, signes de broncho-pneumonie, font partie de la séméiologie pulmonaire des tuberculoses miliaires; quant à la signification pathogénique de chacune d'elles, aux lésions anatomiques qu'elles traduisent et à l'origine de celles-ci, elles constituent des faits qui ne suffisent pas, tant ils sont inconstants, à justifier une classification symptomatique, à moins de la rendre incompréhensible.

Diagnostic différentiel.

Lorsque la dyspnée apparaît dans les granulies, elle devient tout de suite si importante, elle domine à tel point le tableau clinique, que faire le diagnostic de la granulie consiste à reconnaître la cause de cette dyspnée.

De réelles difficultés surgissent lorsqu'elle apparaît brusquement, à titre pour ainsi dire primitif, chez des sujets antérieurement bien portants ou atteints depuis peu de malaises vagues, trop peu précis pour faire soupçonner la tuberculose.

Chez l'adulte, on peut penser à des *manifestations pulmonaires de cardiopathies* décompensées ; certains malades seront pris parfois pour des asystoliques. Mais l'état du cœur, l'absence d'arythmie, de passé cardiaque, feront bientôt justice de telles erreurs, tout au moins au début, et d'ailleurs il est exceptionnel que l'asystolie se manifeste par une dyspnée aussi vive et fébrile.

La crise d'œdème pulmonaire aigu ne saurait être confondue longtemps avec l'asphyxie tuberculeuse. L'état antérieur du malade, l'absence de fièvre, les signes physiques si spéciaux qui la caractérisent, les modifications de la tension artérielle et l'expectoration très abondante, riche en albumine, suffisent, le plus souvent, à la faire reconnaître.

Une *embolie pulmonaire* un peu importante peut provoquer une dyspnée extrêmement violente ; elle se manifeste souvent aussi par un point de côté et, tôt ou tard, par des crachats hémoptoïques. Si l'asphyxie tuberculeuse aiguë survenait dans le *post partum* ou le *post abortum*, elle risquerait d'être confondue avec le début embolique, asphyxique d'une phlegmatia jusque-là latente.

Tout permet de distinguer de la tuberculose la *crise d'asthme*, voire l'état de mal asthmatique. L'asthme relève d'une étiologie particulière, le rythme de la respiration est ralenti dans son ensemble, le facies est bouffi et rouge ; un examen cytologique des crachats fait bien vite le diagnostic. Mais de réelles difficultés peuvent surgir lorsqu'il s'agit de distinguer de la granulie les vieux asthmes intriqués, parfois fébriles, avec défaillance cardiaque plus ou moins marquée, cyanose et dyspnée continue associée à des phénomènes de bronchite, et ceci d'autant plus que le malade est dans ces cas souvent amaigri et qu'il est parfois un ancien tuberculeux. Mais ici encore, comme le disait Pidoux, le rythme respiratoire n'est pas le même que dans la granulie, l'expiration est longue et pénible ; à l'auscultation, la respiration est bruyante, sifflante, en bruit de tempête, alors qu'elle est le plus souvent étouffée, confuse dans la granulie et remplacée même par des râles très fins.

Les *dyspnées toxiques de l'urémie*, de certaines intoxications exogènes, sont d'apparition plus brusques, sont moins intenses, elles tiennent souvent à l'œdème pulmonaire. Elles ne s'accompagnent pas habituellement de fièvre.

Il en est de même des *dyspnées par compression médiastinale* dues à un volumineux épanchement péricardique par exemple, à une tumeur médiastinale, cancéreuse surtout ; elles apparaissent plus lentement et

sont accompagnées d'autres signes qui en permettent le diagnostic. A ce propos, la *carcinose miliaire aiguë* peut être parfois difficile à distinguer de la tuberculose miliaire ; Laporte a précisé les principaux éléments du diagnostic : apparition plus lente, épanchement pleural constant, absence de signes au sommet dans la carcinose miliaire, découverte fréquente aussi du cancer originel (cancer du sein opéré le plus souvent). Les caractères radiologiques des deux affections diffèrent aussi suffisamment (Lenk), comme nous le verrons, pour qu'on ne puisse longtemps hésiter. Notons tout de suite que la gêne respiratoire, dans la carcinose miliaire aiguë, tient plus à la compression médiastinale qu'aux lésions pulmonaires elles-mêmes.

C'est le plus souvent en présence d'une *dyspnée fébrile* que l'hésitation peut être grande. Si l'absence de tout signe physique, au cours d'un tel syndrome, doit faire davantage penser à la tuberculose, car le silence respiratoire est bien un des caractères fondamentaux de l'asphyxie tuberculeuse, il est fort souvent impossible de distinguer celle-ci d'une *bronchopneumonie aiguë* (obs. XIV), ou bien plus encore d'une de ces bronchopneumonies suraiguës dites bronchites capillaires ou catarrhe suffocant, surtout si la granulie survient dans le décours d'une rougeole ou d'une coqueluche (obs. III). Les conditions les plus propres à rendre le diagnostic quasi impossible se trouvent réunies au cours de certaines *épidémies de grippe*. Les formes suraiguës suffocantes de l'influenza, telles qu'elles ont été observées au cours de la grande pandémie de 1918, peuvent réaliser le tableau de l'asphyxie tuberculeuse aiguë. Au moment où les cas de grippe pulmonaire suraiguë sont assez nombreux, la méconnaissance clinique des formes suffocantes de la granulie est inévitable. Il semble, si l'on en croit Laveran, que les formes suffocantes de la granulie soient peut-être plus fréquentes au cours des épidémies de grippe ; cela ressort de ses recherches sur les « épidémies » de granulie chez les jeunes recrues dans l'armée, et s'expliquerait par l'influence désastreuse qu'aurait l'infection grippale sur les sujets porteurs de foyers tuberculeux plus ou moins évolutifs. Nous ne saurions sans trop de longueurs, sans trop de redites énumérer les divers éléments de diagnostic entre les deux affections. Notons cependant que, dans la grippe, le silence respiratoire est rare : « on entend quelque chose ; dans l'asphyxie tuberculeuse aiguë, on n'entend presque plus rien du tout. » (Gimbert.)

Mais, nous l'avons vu, la granulie peut réaliser les mêmes signes physiques ; alors souvent l'évolution seule permet de la reconnaître.

Le catarrhe suffocant grippal évolue vers la mort très vite, en vingt-quatre ou quarante-huit heures, chose peu commune, malgré tout, dans la phtisie aiguë ; si l'évolution se prolonge, la thérapeutique apparaît ef-

cace, l'amélioration survient progressivement, au moins momentanément, alors que le contraire s'observe dans la granulie.

Si le diagnostic d'asphyxie tuberculeuse aiguë est souvent méconnu, pour la raison toute subjective que nous indiquions à propos des formes dites typhoïdes de la maladie, il arrive aussi qu'il soit indûment posé, tant la ressemblance clinique et, comme nous le verrons, radiologique, peut être frappante entre la tuberculose miliaire aiguë des poumons et les broncho-pneumonies lobulaires. Bleschmidt, Perlmans et Cohen ; Roch et Frommel ont rapporté des faits de cet ordre. Les signes cliniques, l'image radiologique étaient dans leurs observations tels que le diagnostic de granulie était évident ; l'évolution seule démontra l'erreur commise.

Difficile lorsque la dyspnée fébrile progressive, lorsque les signes physiques apparaissent chez des sujets en apparence bien portants, le diagnostic différentiel l'est beaucoup moins si la notion de tuberculose est acquise au clinicien. La *pneumonie caséeuse,* la *phtisie galopante* donnent rarement autant de dyspnée que la granulie et seront assez vite éliminées par l'examen clinique et radiologique. La tuberculose granulique pharyngo-laryngée, d'ailleurs parfois associée à la granulie des poumons, sera d'un diagnostic aisé en raison de la dysphagie qu'elle provoque.

Enfin un *pneumothorax suffocant,* le seul diagnostic qui se pose en pratique (obs. IV), sera facilement reconnu, si les signes physiques ne l'ont affirmé déjà, par une thoracentèse ou par un examen radiologique quand celui-ci est possible.

Formes pleurales.

Un épanchement pleural au cours d'une granulie est chose commune. Empis allait certes trop loin lorsqu'il affirmait que la présence d'épanchement liquide de la plèvre, survenu insidieusement, dont la nature « inflammatoire » (sic) *a frigore* n'était pas reconnue, devait faire penser à la granulie. Mais il a donné des caractères, des modalités cliniques, des réactions de la plèvre au cours des granulies une description si schématique et si vraie, que son nom demeure attaché à la forme pleurale de la maladie.

Nous avons vu, dans un chapitre précédent, les principaux caractères de l'atteinte de la plèvre au cours de la tuberculose miliaire : l'immense valeur, en particulier, que possèdent les douleurs thoraciques, l'hyperesthésie cutanée du thorax, les frottements bilatéraux, l'épanchement bilatéral chez un sujet fébricitant pour le diagnostic de la maladie.

Ce ne sont là qu'épiphénomènes, que manifestations plus ou moins tardives au cours d'une maladie à symptômes généraux ou à symptômes pulmonaires prédominants. Pour que l'on puisse parler de forme pleurale de la maladie, il faut que l'atteinte de la séreuse soit assez précoce, ou assez importante pour dominer le tableau clinique et soit susceptible d'entraîner des erreurs de diagnostic.

Le plus souvent, le début s'en fait progressivement, après une phase plus ou moins longue de malaises, de fatigue, de « langueur », commune à toutes les formes de la maladie. De vagues douleurs thoraciques apparaissent souvent au cours de ces malaises; elles peuvent se préciser d'un côté, à la région sous-mamelonnaire; elles ont rarement une grande intensité (Empis), mais elles ont les caractères communs à tous les points de de côté des pleurésies, et sont assez intenses néanmoins pour que souvent l'attention soit attirée sur un côté plutôt que sur l'autre lors de la période d'état.

Lorsque le médecin constate l'épanchement pleural, il serait le plus souvent tenté de penser qu'il se trouve en présence d'une banale pleurésie séro-fibreuse tuberculeuse primitive, si certains signes n'étaient déjà faits pour attirer son attention.

Ce sont parfois *l'altération profonde de l'état général,* la fièvre très élevée et continue, l'abattement, l'asthénie, l'amaigrissement, le pouls très rapide, la tension artérielle basse, la diarrhée, la splénomégalie, tous signes communs aux tuberculoses miliaires aiguës, analogues ici à ce qu'ils sont dans la forme typhoïde. Dans l'une de nos observations (VIII), le syndrome typhoïde dominait à tel point que le diagnostic posé tout d'abord fut celui de septicémie. Chez un autre malade (obs. XXV), l'altération de l'état général, la torpeur, la cyanose étaient si intenses que, dès l'entrée à l'hôpital, la pleurésie ne pouvait être considérée que comme une manifestation relativement accessoire d'une maladie plus grave.

Dans d'autres cas, c'est *l'intensité de la gêne fonctionnelle* qui ne laisse pas de frapper le clinicien. La cyanose, l'accélération des mouvements respiratoires donneraient à penser que l'épanchement est fort abondant. Or, l'examen physique du thorax montre qu'il n'en est rien; que la limite supérieure de la matité remonte à peine jusqu'à l'épine de l'omoplate, que l'espace de Traube reste sonore, que le skodisme sous-claviculaire est persistant. Malgré les renseignements fournis par l'examen, l'on est souvent entraîné à ponctionner l'épanchement qu'on croit responsable de la dyspnée, parfois déjà fort importante : la thoracentèse n'atténue celle-ci que pour quelques heures, ou ne la calme pas du tout (obs. VIII) et le liquide se reproduit avec rapidité : en vingt-quatre heures (Christy), la pleurésie est devenue aussi abondante que la veille.

Enfin *l'examen du thorax* permet d'entendre, du côté où la plèvre est

libre, soit des râles secs, soit quelques crépitations en foyer, soit même, isolés ou associés à ces bruits adventices pulmonaires, des frottements pleuraux, prélude souvent de la constitution d'un petit épanchement, le plus souvent moins abondant que celui qui s'est constitué le premier. Le caractère fondamental des signes physiques, leur dissémination, se retrouve encore dans cette forme.

La constatation de ces signes est de la plus haute importance ; ils suffisent à montrer que l'épanchement pleural qui a tout d'abord attiré l'attention n'est en réalité que l'une des manifestations d'une tuberculose miliaire diffuse. On le trouve en effet associé à une altération profonde de l'état général, c'est-à-dire au syndrome typhoïde des granulies, à une dyspnée extrêmement vive, continue, progressive, ou à des signes de « catarrhe » pulmonaire, c'est-à-dire aux syndromes de suffocation et « catarrhal » de la maladie.

Pour toutes ces raisons, la « *forme pleurale* » ainsi comprise mérite-t-elle d'être retenue ? Si Empis la considérait comme moins grave que les autres formes de la maladie granuleuse, ce n'est pas en présence de tels cas que son optimisme pouvait être justifié; celui-ci avait trait, en réalité, à une autre forme de la maladie que nous allons mentionner. L'apparition d'une pleurésie épiphénomène tôt ou tard au cours d'une granulie diffuse, ne paraît pas coïncider avec une évolution particulière de la maladie; c'est ce qui ressort de toutes les observations que nous avons pu avoir sous les yeux et aussi de celles que nous rapportons ici (I, XXV).

Anatomiquement, l'épanchement pleural n'a pas, non plus, une signification particulière : il est simple témoin de la présence des granulations pleurales, qui ne sauraient avoir qu'une minime importance à côté de celles qui sont si nombreuses dans les poumons. Il n'est que l'exagération des réactions quasi constantes de la séreuse au cours de la granulie. Et nous ne saurions d'ailleurs expliquer toujours pourquoi l'épanchement survient dans certains cas et non dans d'autres; ni sa présence ni son abondance ne sont toujours liées à l'importance des lésions pleurales (obs. XI). Hérard, Cornil, Hanot se sont depuis longtemps déjà étonnés de ce fait, qui suppose l'intervention de causes, humorales ou autres, encore mal connues.

Mais la pleurésie, tôt apparue au cours des granulies, donne à la maladie une allure clinique un peu spéciale et pose des problèmes particuliers de DIAGNOSTIC.

Nous avons vu ce que peuvent donner les antécédents, l'étude minutieuse de tous les signes pour aider à éliminer l'hypothèse, presque toujours envisagée, de *tuberculose pleurale primitive,* dite jadis pleurésie *a frigore* ; l'intensité des signes généraux, la dyspnée sans point de côté

violent, les signes physiques perçus du côté où ne siège pas l'épanchement, la bilatéralisation possible permettent le diagnostic.

A cause des signes généraux, on pourra de prime abord envisager l'hypothèse d'une *pleurésie purulente streptococcique,* surtout en temps d'épidémie grippale, d'une *pleurésie putride* qui peut donner au malade ce même teint plombé, cette asthénie que l'on observe dans la granulie ; les antécédents et surtout la ponction exploratrice de la plèvre lèveront les doutes.

A cause de la dyspnée, et aussi de la bilatéralité éventuelle de l'épanchement, de l'inefficacité de la thoracentèse pour soulager le malade, de l'aspect parfois sanguinolent du liquide, l'on pourra avoir à éliminer une *pleurésie cancéreuse,* d'évolution assez aiguë dans certains cas ; ce n'est ni l'examen radiologique, ni l'examen cytologique du liquide pleural qui pourront faire poser le diagnostic de l'une ou de l'autre affection. Mais l'âge plus avancé du malade, l'absence quasi constante de fièvre dans la carcinose aiguë plaideront fort en faveur du néoplasme ; la constatation du cancer, origine de la métastase (sein), est d'ailleurs généralement aisée.

La pleurésie réactionnelle d'un *infarctus pulmonaire* peut donner la même dyspnée et, si le sujet est un cardiaque, l'épanchement peut être bilatéral. Mais le début de la dyspnée est généralement fort brusque ; l'examen du cœur, la connaissance d'un foyer infectieux et surtout la formule cytologique du liquide pleural, si différente habituellement de celle de la granulie pleurale, aideront au diagnostic, — qui peut être fort difficile dans certaines conditions, telles que le *post partum.*

Lorsque la pleurésie est accompagnée de symptômes généraux tels qu'ils ont fait penser à une fièvre typhoïde, — et cette éventualité est fréquente — on pourra se demander s'il ne s'agit pas d'un *épanchement à bacilles d'Eberth.* Les éléments de diagnostic clinique et bactériologique sont les mêmes que ceux que nous avons envisagés déjà à propos de la forme typhoïde. L'association de la pleurésie et d'un tel syndrome général seront d'ailleurs très en faveur de la tuberculose miliaire, étant donné la rareté du pleuro-typhus ; l'étude cytologique du liquide dans ce cas montre la présence habituelle, quasi exclusive, de polynucléaires, et son étude bactériologique lève tous les doutes.

Enfin, si la notion de tuberculose est acquise grâce aux antécédents, grâce à une bacilloscopie positive des crachats, l'épanchement pleural de la granulie peut être difficile à distinguer de celui qui accompagne les foyers pneumoniques superficiels ; les signes locaux, autant que l'image radiologique réalisée et l'évolution, font plus pour le diagnostic, dans certains cas, que les modifications de l'état général du malade qui peuvent être à peu près les mêmes que dans la granulie.

⁂

Manifestation clinique quasi initiale au cours d'une granulie, la pleurésie pose, on le voit, des problèmes de diagnostic qui ne sont pas toujours, loin de là, faciles à résoudre. A ce titre, mais à ce titre seulement, la forme pleurale de la tuberculose miliaire a bien son individualité clinique. Son évolution n'est pas particulière, nous l'avons vu; elle est liée à celle de la maladie dont elle n'est qu'une manifestation symptomatique.

Il n'en est pas de même de ces *polysérites tuberculeuses*, dont la pleurésie n'est qu'un élément. L'atteinte simultanée, ou secondaire, ou préexistante du péritoine, suffit à donner à ces formes une allure clinique bien spéciale, dont l'expression la plus caractéristique est la pleuro-péritonite subaiguë de Fernet et Boulland. Il arrive que les deux cavités pleurales soient le siège d'un épanchement simultanément ou successivement, que le péricarde lui-même participe à la polysérite.

L'évolution de cette affection, fort polymorphe d'ailleurs, se fait, le plus souvent, vers la guérison, malgré ce que pourraient faire penser les signes bruyants, la fièvre élevée qui l'accompagnent.

L'on comprend, dès lors, l'optimisme que témoignait Empis à l'égard de « sa » forme pleurale de la granulie, dans laquelle il faisait rentrer implicitement les polysérites tuberculeuses. Celles-ci ne méritent pas d'être placées dans le même cadre que la maladie dont nous nous occupons. Elles en diffèrent totalement, tant cliniquement qu'anatomiquement. Leur apparition est conditionnée par des lésions de séreuses extrêmement minimes peut être, chez un sujet en état d' « hypersensibilité », comme le pense Ranke.

Les constatations radiologiques montrent qu'elles ne sont jamais associées à des lésions miliaires des poumons.

Les cuti-réactions tuberculiniques sont, chez les malades atteints de polysérite, généralement intenses.

Formes viscérales diverses

De même que les manifestations thoraciques, pulmonaires ou pleurales, d'autres symptômes viscéraux peuvent dominer nettement le tableau clinique au point de rendre quasi latentes toutes les autres localisations de la tuberculose miliaire, au moins pendant un certain temps.

C'est ainsi que des *phénomènes abdominaux* pourront être les premiers en date, après une phase de fatigue et d'asthénie commune à toutes les

formes aiguës cliniquement primitives de la tuberculose miliaire. Le cas de DIOTIS-MORGAN est à cet égard typique. Parfois les douleurs abdominales sont extrêmement vives (forme pseudo-appendiculaire).

Des manifestations *laryngo-pharyngées* pourront être les premiers accidents d'une granulie jusque-là méconnue. FRAENKEL, SCHEPELERN et BROCHIN citent des cas semblables. Notre observation V en est un exemple.

On trouve décrite dans certains traités anciens une *forme cardiaque* de la granulie, caractérisée par un frottement péricardique, voire par un souffle organique. Les noms d'HEITLER, de BURSCHAK sont associés à une telle « forme ».

De toutes les formes à manifestations viscérales non thoraciques, isolées ou prédominantes, la plus importante de beaucoup, parce que la plus fréquente, est la *forme dite méningée.* Il arrive que l'atteinte méningée soit la première en date. La symptomatologie est, dans l'ensemble, celle d'une méningite tuberculeuse diffuse. Mais les signes nerveux ne sont souvent pas seuls ; la température est très élevée, la rate peut être volumineuse, un peu de cyanose existe et, souvent (obs. IX), l'auscultation des poumons permet de percevoir les signes *a minima* de la tuberculose miliaire. Parfois même, une dyspnée vive, précoce, avec cyanose, vient révéler davantage l'atteinte pulmonaire.

Cependant, celle-ci n'est guère reconnue que si l'on peut pratiquer un cliché radiographique ; dans la majorité des cas, ce n'est que l'autopsie qui révèle la dissémination granulique. Nous avons, soit dit en passant, constaté si souvent l'association de celle-ci avec des méningites tuberculeuses en apparence isolées, au cours de l'année que nous avons passée comme interne de M. le docteur GRENET, à l'hôpital Bretonneau, que nous nous demandons si les lésions encéphalo-méningées pures ne sont pas plus rares, même chez l'enfant, que les « formes méningées » des granulies disséminées.

Quelques constatations radiologiques qu'il nous a été donné de faire, peu après l'apparition des premiers symptômes méningés dans certains cas, contribuent à nous persuader de la pauvreté habituelle en symptômes de la granulie des poumons et nous permettent de penser que les localisations (ou tout au moins les manifestations) viscérales apparemment primitives, et cliniquement prédominantes, ne sont, le plus souvent, que secondaires anatomiquement — accessoires, dirons-nous même plus volontiers.

Les diverses manifestations viscérales que nous envisageons ici suffisent à caractériser les *formes latentes* ou formes masquées des granulies pulmonaires.

A ce titre seul, elles peuvent prendre place dans le cadre que nous nous sommes fixé.

Si la symptomatologie des tuberculoses miliaires aiguës, soit généralisées, soit localisées, est fort riche, elle n'a rien non plus de caractéristique. La diversité des manifestations cliniques, le caractère paradoxal que celles-ci paraissent avoir parfois, eu égard, comme nous le verrons, à la distribution des lésions, ne sont pas faits pour faciliter la tâche du clinicien lorsqu'il s'agit de les reconnaître : le diagnostic de la granulie est fort malaisé.

D'autres circonstances peuvent rendre celui-ci plus difficile encore, parce qu'elles engendrent des interprétations erronées. Il arrive qu'un foyer tuberculeux, jusque-là latent, se réveille peu avant la dissémination miliaire dont il est responsable et que les symptômes qui le manifestent viennent se surajouter à ceux de la maladie elle-même et les masquer ; s'ils sont précoces, ils risquent de dominer la scène clinique et d'y apporter le trouble. Il arrive aussi que la granulie apporte dans l'organisme des modifications telles qu'elles provoquent la genèse d'un syndrome qui ne procède pas directement de la formation des tubercules miliaires, ni de la dissémination des bacilles.

Enfin, le hasard — seul, jusqu'à plus ample information — est responsable de l'association de la tuberculose miliaire avec d'autres affections.

La granulie peut être compliquée, ou associée.

Formes compliquées

Il est une manifestation thoracique fort rare, et qui constitue une véritable complication. Chez un de nos malades (obs. II) est survenu un *pneumothorax spontané*. Celui-ci était-il réellement une complication de la tuberculose miliaire ? Le nodule tuberculeux caséifié, très petit, ouvert dans la plèvre, que nous avons trouvé à l'autopsie, ressemblait à ceux qui criblaient le poumon. Cela peut-il, *a priori*, nous étonner qu'un tubercule sous-pleural, même très petit, puisse réaliser dans la granulie ce qu'il produit dans toute forme de la tuberculose ? Il est à peine besoin de dire combien l'apparition du pneumothorax est un accident grave : la dyspnée, souvent déjà très marquée, devient intolérable, et la mort survient rapidement, malgré l'intervention rapide de la thoracentèse. La suffocation qu'entraîne le pneumothorax est à distinguer de celle qui survient du fait des lésions pulmonaires seules : l'examen physique suffit habituellement pour cela.

Nous avons vu que les *hémoptysies* étaient, en somme, assez rares au cours de la granulie. Si elles sont fort répétées ou très abondantes, elles ne peuvent être expliquées que par la présence d'un foyer ulcéro-caséeux (obs. V).

Un autre facteur intervient grandement pour les favoriser, sinon pour les produire : c'est le *purpura*.

Celui-ci paraît avoir des relations étroites avec l'infection tuberculeuse. Il n'est donc pas étonnant qu'il ait pu être constaté au cours des tuberculoses miliaires. Waller avait déjà remarqué quelques pétéchies sur le corps de deux de ses malades. Laveran signalait aussi que le purpura peut survenir au cours de la granulie. Plus récemment, Lion et Le Blaye, Cannata, Strumpf ont fait des observations semblables. Celle qu'a rapportée M. Courcoux en 1922, bien qu'elle ait trait à une granulie secondaire, met assez en lumière les accidents qu'est susceptible de provoquer le syndrome purpurique au cours de la maladie et l'allure générale qu'il donne à celle-ci. M. Pratsikas, avec quatre observations, montre que la forme de purpura n'est pas toujours la même et qu'à côté du purpura hémorragique, du type suraigu ou aigu à forme abdominale, peut s'observer le purpura simplex, comme dans les observations de Waller.

Le plus souvent, le syndrome purpurique se caractérise au cours de la granulie par des hémorragies externes multiples d'abondance variable, hémoptysies surtout, hémorragies intestinales, métrorragies (Charcot), épistaxis, etc... Des épanchements hémorragiques peuvent se produire dans les séreuses, comme dans une observation de Pratsikas où la cavité péritonéale renfermait 800 centimètres cubes de liquide sanglant. Dans l'observation de Courcoux, les poumons étaient le siège d'une apoplexie diffuse.

Les différents viscères, la peau, sont ordinairement mouchetés de suffusions hémorragiques plus ou moins larges.

Dans tous les cas rapportés, l'anémie est importante, variant d'ailleurs avec l'abondance des hémorragies.

Un tel syndrome purpurique survenant au cours des granulies présente une évolution extrêmement grave. C'est souvent au bout de quelques heures, de deux à trois jours au plus, que survient la mort ; ces cas sont rapprochés par Pratsikas et Sacabezos du purpura fulminans de Henoch ; chose curieuse, la température tombe le plus souvent au-dessous de la normale dès l'apparition des hémorragies. Quelquefois l'évolution peut être un peu plus longue. Codina Castellvi a même observé un cas, à coup sûr exceptionnel, de granulie pulmonaire compliquée de purpura hémorragique terminée par la guérison.

Quelle interprétation pathogénique peut-on donner d'une telle complication ?

Pratsikas pense que le purpura est dû à des embolies bacillaires. Cette hypothèse n'est basée sur aucune constatation histologique ; elle cadre assez mal, d'ailleurs, avec le fait que le purpura est assez rarement rencontré au cours de la tuberculose miliaire, qui procède pourtant le plus souvent d'une dissémination bacillaire par voie sanguine.

Contentons-nous de noter la relation indiscutable qui existe entre le purpura et la granulie. Il serait intéressant de faire des épreuves de Duke et des numérations des hématoblastes — nous n'avons pas eu la possibilité de le faire dans nos cas — chez les malades atteints de tuberculose miliaire. Peut-être trouverait-on chez eux fréquemment un temps de saignement prolongé, témoin du développement d'un syndrome hémogénique analogue à celui que l'on peut observer dans diverses maladies infectieuses, la fièvre typhoïde, par exemple. Les lésions hépatiques semblent, en tout cas, favoriser grandement les hémorragies et marcher de pair avec elles. Nous avons pu le constater chez nos malades (obs. VI, XX).

Formes associées

On peut dire que, comme le pensent MM. Bezançon et de Jong, le bacille de Koch est, dans un certain nombre de cas, un véritable « microbe de sortie », l'agent provocateur étant une autre infection due soit à un virus filtrant, soit à un bactérie. L'éclosion d'une tuberculose miliaire généralisée, ou localisée aux poumons, est souvent conditionnée par des lésions, particulièrement des lésions pulmonaires, sans rapport avec l'infection bacillaire.

C'est ainsi que, pour peu que l'évolution de la granulie ait été rapide, on pourra voir associés des tubercules miliaires et des foyers broncho-pneumoniques d'ordre banal (obs. III) contemporains d'une rougeole, d'un coqueluche, d'une grippe. Meineke a vu se développer des lésions de granulie autour d'un cancer primitif du poumon. De tels faits, et d'autres du même ordre qui ont été rapportés, se comprennent aisément.

Il est, au contraire, des cas où l'on ne peut voir, dans l'état actuel des choses, entre les associations morbides, que des liens de coïncidence : telle la gangrène pulmonaire associée à une tuberculose aiguë granulique qu'ont observée MM. Lemierre et Etienne Bernard ; tel le cas de Umber, qui a trait à l'association sporotrichose-tuberculose miliaire; telle, enfin, l'observation de Hortopan: une granulie pulmonaire était survenue chez un malade atteint de dilatation kystique des bronches.

Comme toute forme de tuberculose, la miliaire peut être associée dans le poumon à des affections aiguës pneumococciques (Menetrier et Legrain). Ce fait paraît d'une portée pathogénique beaucoup plus grande

que les précédents. Mosny et Aviragnet avaient déjà insisté sur le rôle de la pneumonie et de la broncho-pneumonie dans le réveil de la tuberculose. Hérard, Cornil et Hanot ont décrit, tout en se gardant d'émettre un avis quelconque sur sa signification, une forme de granulie « compliquée » de broncho-pneumonie. Un fait est certain, c'est que le processus pneumonique, ou tout au moins la splénisation, joue, comme l'a montré Tripier, « un rôle considérable dans la pathogénie de la lésion tuberculeuse » (Ribadeau-Dumas et Rolland). Mais dans cette pneumonie, l'alvéolite qui en constitue la lésion élémentaire est-elle due à un germe tel que le pneumocoque ou au bacille de Koch lui-même ? Le diplocoque peut parfois être mis en évidence sur les coupes, comme dans le cas de Ribadeau-Dumas et Rolland ; dans des cas anatomiquement analogues, le bacille de Koch seul est retrouvé. Et cela confirme pleinement les travaux de Thaon, de Strauss et Gamaleia, d'Auclair, qui ont bien mis en évidence que « les lésions pneumoniques tuberculeuses sont très peu différentes de ce qu'elles sont dans la pneumonie » (Ribadeau-Dumas).

Ces faits touchent de très près l'histogénèse des lésions tuberculeuses ; nous y reviendrons.

PARTICULARITÉS CLINIQUES DE CERTAINES FORMES

L'extrême polymorphisme clinique des granulies du poumon n'est pas seulement dû à la multiplicité des lésions viscérales qui les accompagnent et qui viennent masquer plus ou moins les symptômes pulmonaires proprement dits, d'ailleurs souvent nuls ou à peu près nuls.

Les conditions dans lesquelles survient la tuberculisation aiguë des poumons interviennent aussi pour rendre plus divers encore les aspects de la maladie, et, si les manifestations cliniques sont à peu près toujours celles que nous avons envisagées jusqu'à présent, elles offrent cependant, dans certains cas, quelques particularités.

GRANULIES SECONDAIRES

Nous avons vu comment il fallait comprendre la signification de ce terme de « granulies secondaires ». Secondaire anatomiquement, la granulie des poumons l'est toujours ; l'ancienne loi de Buhl suivant laquelle

l'ouverture d'un foyer caséeux se trouve toujours à l'origine de la dissémination miliaire n'a pas encore été abrogée. Mais, cliniquement, les choses peuvent se présenter fort différemment. Si la maladie survient très souvent chez des tuberculeux latents, apparaît ainsi primitive, il arrive aux contraire quelquefois qu'elle se manifeste chez des tuberculeux avérés; elle termine alors « de façon plus ou moins prématurée » l'évolution d'une phtisie commune. A vrai dire, cette distinction entre les granulies primitives et les granulies secondaires est fort schématique; elle traduit la réalité de certains faits cliniques, mais tous les intermédiaires sont possibles entre ces deux formes.

Cette granulie « secondaire » était la mieux connue jadis. C'est grâce à l'étude qu'il en avait faite que Laennec pensait que les granulations n'étaient que des tubercules jeunes, de futurs tubercules. « Il est évident, écrit-il, que ces tubercules miliaires sont le produit d'une éruption secondaire et fort postérieure à celle qui avait donné lieu aux excavations. » Andral, Louis, Cruveilhier ont donné, de la phtisie aiguë compliquant une phtisie chronique, des descriptions cliniques saisissantes. Après Reinhardt et Virchow, les granulations et les tubercules jeunes, témoins de la tuberculose, semblaient de nature très différente de celle des lésions de la phtisie pneumonique. La tuberculose miliaire, maladie infectieuse générale, compliquait la phtisie, maladie locale. C'était « la résorption par l'organisme de matière caséeuse existant dans une partie du corps » qui engendrait la tuberculose miliaire. C'est avec cette conviction que Buhl a énoncé la loi dont nous avons parlé plus haut.

Empis, qui considérait la maladie granuleuse comme une maladie autonome, expliquait que celle-ci pouvait être une complication de la phtisie, « certaines conditions extérieures et organiques étant réunies ». Sur ces conditions qui favorisent chez les tuberculeux l'apparition de la granulie, on est aussi peu fixé actuellement qu'il l'était lui-même; elles sont aussi imprécises que celles que nous avons pu voir présider à l'explosion des granulies cliniquement primitives. Mais si le réveil et la dissémination des lésions tuberculeuses caséeuses sont déterminés par des modifications humorales, par l'altération de « l'immunité », dont l'allergie n'est qu'un élément, par des questions de « terrain », en somme, il est certain aussi que les « hasards » de la progression d'un foyer caséeux, ses rapports avec une bronche ou un vaisseau suffisent parfois à engendrer la granulie, et c'est ainsi que l'on pourrait expliquer celles qu'on a vu survenir sous des influences mécaniques telles que l'institution d'un pneumothorax artificiel.

Le rôle de l'hémoptysie qui précède très souvent, sans aucun doute, la granulie secondaire peut être interprété de plusieurs façons : elle peut être la cause directe de la granulie, l'ouverture des vaisseaux produisant

l'irruption des produits tuberculeux dans le torrent circulatoire, ou la dissémination de sang bacillifère dans les voies aériennes; elle peut n'être aussi que le témoin du réveil ou de l'extension des lésions, contemporains des modifications de l'immunité à la faveur desquelles survient la tuberculose aiguë.

Les granulies secondaires peuvent, bien entendu, revêtir tous les aspects symptomatiques des formes cliniquement primitives que nous avons vus. On ne pourra guère, avant toute constatation anatomique, supposer ce qu'est le foyer tuberculeux originel que par l'étude minutieuse des antécédents du malade, qui apprendra s'il existait, avant le début de la maladie, des symptômes fonctionnels respiratoires, des signes physiques ou généraux témoins de l'évolution d'une lésion pulmonaire.

La constatation physique directe d'un foyer tuberculeux déjà ancien aura plus de valeur encore. Nous avons vu que des signes d'auscultation précis, localisés, une hémoptysie, la constatation de bacilles de Koch dans l'expectoration, plaident en faveur d'une forme secondaire de la granulie.

Cette distinction, la notion de forme primitive ou cliniquement secondaire a-t-elle une importance quelconque ? Huebschmann et Arnold ont pu constater que, lorsque la granulie se développe chez un sujet porteur d'un foyer tuberculeux ancien, enkysté, l'évolution est plus rapide que si la lésion originelle apparaît évolutive et non enkystée. Ils supposent, avec M. de Meyenburg, qui a fait, à Zurich, les mêmes constatations, que, dans ce dernier cas, une immunisation, légère d'ailleurs et toute relative, serait créée par le passage dans les humeurs de bacilles ou de toxines bacillaires. Ces faits, qui pourraient d'ailleurs être interprétés autrement par les théories émises par Ranke, sont du plus haut intérêt, car ils permettent de comprendre que, si la granulie secondaire a parfois une évolution redoutable et fort rapide (obs. IV), elle peut revêtir aussi des formes infiniment plus discrètes, moins bruyantes, d'une évolution beaucoup moins grave. L'expression clinique la plus typique de celles-ci est réalisée par les « poussées granuliques survenant au cours de la tuberculose pulmonaire » qu'a décrites M. Burnand.

Mme P... (Charlotte), âgée de quarante-quatre ans, a fait, en 1927, une hématurie. Celle-ci est survenue sans la moindre gêne fonctionnelle, sans la moindre douleur ; un médecin, consulté, a demandé un examen complet de l'appareil urinaire, auquel ne put se résoudre la malade. En janvier 1929, elle présente une nouvelle hématurie à laquelle elle ne veut pas prêter plus d'attention qu'à la première, tant elle se sent bien portante. Quelques mois après, en même temps qu'elle éprouve des envies assez fréquentes d'uriner, elle éprouve de la fatigue. Au mois de juin, elle se met à tousser, elle n'a plus d'appétit ; sa température monte tous les soirs à 38° et 38°5. Elle maigrit. Le 10 juillet survient une hémoptysie, nouveau témoin, celui-là indiscutable, d'une poussée évolutive de tuberculose pulmonaire. Un médecin, appelé, pratique un examen radioscopique

du thorax, qui montre une opacité sous-claviculaire gauche assez diffuse, mais peu volumineuse. Il n'est point fait de cliché radiographique. Tout semble s'améliorer vers la fin de juillet, lorsque, au début du mois d'août, la température monte assez brusquement à 40°. Un nouvel examen sous l'écran ayant révélé la même opacité gauche que précédemment et le poumon droit ayant semblé intact, on fait, sans succès, une tentative de pneumothorax artificiel.

C'est peu de jours après, le 20 août, que la malade entre à l'hôpital Saint-Antoine, dans le service de notre maître M. le professeur Bezançon, où elle est vue par notre collègue Oumansky.

Sa température est à 39° ; son pouls à 120. Elle est un peu abattue, un peu prostrée, en proie à une fatigue intense. On ne peut pas ne pas être frappé par la rapidité anormale de ses mouvements respiratoires et par la cyanose qu'elle présente aux lèvres, aux pommettes, aux extrémités digitales.

L'examen du thorax révèle bien de la submatité et des râles fins au sommet gauche, mais la respiration paraît normale partout ailleurs.

La rate est un peu volumineuse ; la palpation de l'abdomen réveille une douleur sourde, particulièrement marquée à l'épigastre.

Une radiographie du thorax, faite le lendemain de l'entrée à l'hôpital, apporte l'explication de la pauvreté des signes physiques et de la gravité de l'état général. Les deux plages pulmonaires sont occupées par une multitude de taches très fines disséminées. Elles sont plus nombreuses au poumon gauche. A la base de celui-ci, leur confluence constitue une opacité un peu plus volumineuse qui rend imprécis un segment du bord gauche du cœur ; sous la clavicule se voit une image cavitaire caractéristique dans une zone de densification peu volumineuse. Le pronostic le plus sombre est porté avec le diagnostic de granulie généralisée secondaire. Pendant dix jours, la température qui présente le type inverse oscille entre 39°5 (matin) et 38°5 (soir). La cyanose et la dyspnée n'augmentent guère, mais restent aussi marquées ; l'auscultation reste toujours aussi pauvre en signes. Plusieurs examens bactériologiques des crachats n'y montrent pas de bacilles tuberculeux.

La température semble, dans les derniers jours d'août, devoir baisser un peu dans l'ensemble, mais, dès le 1er septembre, elle recommence à monter progressivement jusqu'au 7 septembre. A ce moment, elle se maintient à 40°. La dyspnée est très vive ; l'intensité de la cyanose et l'amaigrissement extrême semblent devoir faire prévoir la mort à brève échéance.

De ce jour, bien au contraire, commence une amélioration globale de l'état général et des symptômes fonctionnels. Entre le 8 septembre et le 28 octobre, la malade reprend 3 kilos ; sa température se maintient entre 37°6 et 37°8. Elle est dans un état d'euphorie remarquable.

Mais, bientôt, la scène change a nouveau ; la température remonte peu à peu et des modifications importantes se produisent dans l'état pulmonaire. La toux devient plus fréquente ; l'expectoration est plus abondante ; elle contient des bacilles de Koch. L'auscultation permet d'entendre des signes cavitaires à gauche, cependant que l'image radiologique s'est profondément modifiée.

Ce cas peut être rapproché des « poussées granuliques » de Burnand. La maladie, dans notre cas, a bien été suivie d'une modification et d'une extension des lésions pulmonaires. Mais « le contraste qui existe entre les accidents fébriles, l'apparence alarmante du cas et la nullité ou le caractère effacé ou banal des signes stéthoscopiques » que Burnand

donne comme caractères majeurs de la poussée granulique, étaient particulièrement nets chez notre malade.

Certes, les poussées granuliques survenant au cours de la tuberculose pulmonaire sont loin d'être aussi bruyantes et riches de signes généraux. C'est la fièvre surtout qui permet le diagnostic, et sa discordance avec les signes physiques et l'expectoration, ceux-ci restant ce qu'ils étaient avant le début de la poussée fébrile. La fièvre peut être — c'est le cas le plus habituel — « soutenue, à peine rémittente, à intensité croissante ». Burnand insiste sur la diversité des types que peut prendre la courbe thermique.

Le diagnostic du syndrome ainsi décrit nous semble malaisé ; si l'on peut facilement éliminer les poussées fébriles des maladies intercurrentes, des pleurésies, voire des pneumonies et « poussées pneumoniques » tuberculeuses, le diagnostic entre la poussée granulique et la poussée évolutive cyclique grave est fort difficile. De petites différences de la courbe thermique, l'absence de modification des signes physiques antérieurement perçus ne sont pas toujours des signes suffisants pour permettre de conclure de façon formelle.

Dans notre cas, bien que toutes les conditions fussent remplies pour nous faire accepter le diagnostic de granulie, nous n'osons trop affirmer celui-ci, malgré l'absence de signes physiques, malgré l'absence de bacilles de Koch dans l'expectoration, malgré l'image radiologique, malgré la cyanose et la dyspnée, car l'évolution ultérieure s'est faite, après un temps d'arrêt, il est vrai, vers une tuberculose ulcéro-caséeuse. Aussi avons-nous rapporté cette observation dans le seul but de montrer combien, en dehors de tout contrôle anatomique, l'interprétation de tels faits peut être difficile (1).

Quant aux cas mortels, démontrés réellement par l'autopsie comme étant des granulies, ce n'est pas, nous semble-t-il, parce qu'ils ne sont accompagnés que tardivement de dyspnée, parce que la symptomatologie a été insidieuse et fruste qu'ils doivent actuellement constituer une classe à part dans les granulies pulmonaires secondaires.

Le travail de M. Burnand, publié en 1923, a du moins mis en évidence des faits d'une portée, à notre sens, considérable : les granulies survenant chez des tuberculeux évolutifs sont souvent insidieuses, torpides, elles

(1) La malade dont nous rapportons ci-dessus l'observation a succombé deux mois après la reprise de la fièvre, alors que la rédaction de ce travail était terminée. L'étude histologique des poumons nous a montré que les lésions sont constituées par d'innombrables nodules fibreux disséminés, mais entourés de lésions exsudatives et caséifiantes, excavées aux lobes supérieurs. L'association de ces deux formations, leur évidente succession dans le temps, rend rétrospectivement certain le diagnostic que nous avions posé, dans ce cas, de « poussée granulique ».

évoluent souvent lentement, elles peuvent être épisodiques et guérir.

Cette notion nouvelle qu'a apportée M. Burnand, susceptible, après la description par M. Bard des « granulies discrètes », de modifier les idées très généralement admises concernant la tuberculose miliaire, permet de comprendre l'existence des « granulies froides ». Elle a été semble-t-il, dans l'esprit de M. Burnand, l'étape nécessaire avant l'identification de celles-ci.

Aussi bien que les granulies dites primitives, les granulies pulmonaires secondaires revêtent des aspects cliniques extrêmement polymorphes.

Tous les intermédiaires peuvent être observés en gravité et en durée, depuis les formes qui tuent en quelques jours par asphyxie (obs. IV) jusqu'aux formes subaiguës et même aux formes froides que nous verrons ultérieurement.

Mais si l'on voulait chercher par rapport aux granulies primitives une caractéristique quelconque aux granulies secondaires, c'est dans la fréquence relativement plus grande des formes frustes, torpides et atténuées qu'on pourrait, nous semble-t-il, la trouver.

GRANULIES DE L'ENFANT

Elles présentent peu de particularités cliniques par rapport à celles de l'adulte. Walshe pensait déjà que la symptomatologie est, dans l'âge adulte comme chez l'enfant, exactement semblable.

Les mêmes formes symptomatiques peuvent s'observer (obs. XXI et XVIII). Cependant, la forme suffocante de la granulie à symptômes pulmonaires paraît moins fréquente que chez l'adolescent et même que chez le nourrisson.

Il faut insister sur la fréquence, chez l'enfant, des formes dites méningées. Très souvent, l'évolution de la maladie se confond cliniquement avec celle d'une méningite tuberculeuse. Les lésions pulmonaires restent alors presque toujours latentes ; elles ne sont guère révélées que par un examen radiologique.

Comme la granulie de l'adulte, la granulie de l'enfant peut être cliniquement secondaire à des lésions de tuberculose ganglio-pulmonaire, ou cliniquement primitive. Cette tuberculose miliaire primitive ne l'est jamais qu'en apparence et il est facile, plus facile encore que chez l'adulte, de trouver des antécédents immédiats ou éloignés, des accidents, des incidents pathologiques d'ordre à première vue banal, témoins de la généralisation tuberculeuse (obs. XVIII).

« Il faut, dit Ribadeau-Dumas, attacher une très grande importance à l'histoire du petit malade; il est rare, en effet, lorsque l'enfant est grand,

que la granulie soit un accident initial et définitif. Très généralement, l'imprégnation tuberculeuse s'est déjà manifestée : les états muqueux de l'enfance qui récidivent sont ordinairement des poussées de granulie discrète qui annoncent une généralisation possible. »

Quelle que soit l'interprétation, toujours hypothétique, que l'on puisse faire de « ces états muqueux de l'enfance », ils sont des prodromes éloignés quasi constants de la granulie, comme d'ailleurs de toutes ces manifestations tuberculeuses aiguës — graves ou curables — qui caractérisent souvent la tuberculose de la deuxième enfance, la phase secondaire « de généralisation de la tuberculose et d'anaphylaxie », dirait M. Ranke.

Une note particulière, peut-être, dans la symptomatologie de la granulie chez l'enfant est donnée par la présence constante des signes d'adénopathie trachéo-bronchique. On les retrouvera à peu près toujours à l'auscultation. Quelle que soit la forme de la maladie, ils auront une grosse valeur pour faire penser à la tuberculose.

Le *diagnostic* peut présenter quelques particularités.

La granulie survient fort souvent après une de ces maladies « phtisiogènes» si fréquentes dans l'enfance, telles que la rougeole et la coqueluche.

L'altération de l'état général, la fièvre élevée, les signes pulmonaires en foyer ou diffus sont les mêmes, qu'il s'agisse de tuberculose miliaire ou de complications broncho-pulmonaires aiguës, surtout de *bronchite capillaire* : « En l'absence de signes de laboratoire, seule l'évolution permettra le diagnostic » (Letulle et Halbron). Ce sont, en effet, l'amaigrissement progressif et rapide, l'accroissement de la dyspnée malgré toute thérapeutique qui, ajoutés aux renseignements que peuvent fournir l'interrogation de la famille sur les antécédents du petit malade, sur le milieu dans lequel il vit, sur les contaminations possibles, permettent de soupçonner la granulie.

Si la maladie revêt la forme clinique d'une dyspnée grave aiguë, le diagnostic pourra être fort difficile avec *l'asthme* (A. Jousset, Stankiewicz); celui-ci peut simuler la tuberculose miliaire beaucoup plus chez l'enfant que chez l'adulte, en raison du type même de la dyspnée, de la durée plus longue des crises et de la fièvre qui les accompagne. Mais les antécédents ne sont pas les mêmes et une thérapeutique appropriée éclaire vite le clinicien.

GRANULIES CHEZ LE NOURRISSON

La tuberculose miliaire est fréquente chez le nourrisson.

Elle peut revêtir la forme typhoïde, et le diagnostic par la séméiologie seule est fort difficile, étant donné le polymorphisme de l'infection éberthienne dans le très jeune âge.

Comme chez l'enfant plus grand, ce sont parfois les manifestations pulmonaires qui dominent et ce, souvent, au cours d'une rougeole (obs. III) ou d'une coqueluche (obs. II). Les signes sont ceux d'une bronchite capillaire ou d'une broncho-pneumonie à foyers disséminés ; ici, plus qu'ailleurs encore, la discordance est frappante entre les signes physiques et la dyspnée. Celle-ci est toujours considérable et réalise assez souvent le tableau de l'asphyxie tuberculeuse aiguë, avec cyanose, battement des ailes du nez et polypnée extrême.

La symptomatologie pulmonaire peut être dominée par des accidents viscéraux divers. C'est une méningite avec convulsions, torpeur, d'évolution rapide, qui masque le plus souvent la granulie pulmonaire.

La maladie peut présenter une *allure clinique beaucoup plus fruste* (obs. VII, XXII). Les troubles digestifs et la perte de poids en constituent la caractéristique dominante. C'est de la diarrhée, ce sont des vomissements, peu fréquents d'ailleurs, qui viennent, les premiers, attirer l'attention, et surtout l'anorexie : l'enfant refuse le biberon. Ces symptômes sont fort peu marqués et ne suffisent pas à expliquer l'importance de l'amaigrissement, qui est d'ailleurs souvent le premier signe en date. Parfois existe de la fièvre : la courbe thermique est irrégulière, faite de clochers à 38°5 ou 39°, rarement davantage, et de rémissions matutinales; ou bien elle est tout à fait irrégulière, tout en restant souvent autour de 37°.

Les troubles digestifs eux-mêmes sont anormaux dans leur évolution ; si, lors de leur apparition, ils peuvent être mis sur le compte d'un allaitement mal réglé, ils apparaîtront vite au clinicien averti sans rapport avec l'alimentation. Ils disparaissent spontanément, sans que le régime des biberons soit modifié, ou bien ils résistent à toute thérapeutique. Ils ne paraissent nullement incommoder le petit malade, qui reste souvent souriant et ne crie pas plus qu'à l'ordinaire.

L'examen physique, dès cette première phase de la maladie, peut révéler des signes importants. L'abdomen est ballonné et tympanique ; il peut exister une hydrocèle unilatérale (obs. VII). La rate et le foie sont volumineux (obs. XXII). Il existe de petits ganglions aux aines, aux aisselles, au cou.

Cette dernière constatation a, bien entendu, une valeur considérable.

Enfin, l'auscultation peut permettre d'entendre des râles (obs. XXII), et surtout un souffle interscapulo-vertébral, avec retentissement du cri, témoin d'adénopathie trachéobronchique.

L'évolution de cette forme est d'une durée variable. La mort survient parfois au bout de quinze ou vingt jours, avec une fièvre élevée qui confond souvent un tel tableau clinique avec la forme typhoïde de la maladie.

Très souvent elle est prolongée (obs. VII) pendant des semaines et des

mois. La température s'élève peu au-dessus de la normale, reste à 37°8, 38°, ou demeure même normale, mais sujette à des irrégularités ou des rémissions trop grandes. Le poids, après une chute éphémère, peut parfois rester stationnaire ou même s'élever un peu (obs. VII). Mais, tôt ou tard, surviennent des signes méningés : convulsions, torpeur, vomissements, tension des fontanelles. La chute pondérale est alors verticale, extrêmement rapide, l'ascension thermique est rapide et considérable, et la mort survient en deux ou trois jours.

M. Marfan a montré que l'évolution peut être beaucoup plus longue encore. Après un début insidieux fait de fièvre légère, de diminution de poids, de bronchite légère, parfois d'une broncho-pneumonie limitée, d'apparence banale, mais traînante, la maladie dure des mois, sans manifestations autres qu'une cachexie progressive, sans fièvre, ou avec des clochers fébriles, éphémères. La mort survient à bas bruit, progressivement, ou annoncée par des accidents méningés. C'est là la granulie subaiguë du nourrisson. Elle entraîne habituellement la terminaison fatale ; elle peut cependant guérir.

Les formes curables existent donc chez le nourrisson, comme d'ailleurs les formes localisées que M. Ribadeau-Dumas dit « extrêmement fréquentes », témoignant des poussées bacillaires limitées et partielles qui sont des épisodes de l'histoire de la tuberculose de l'enfant.

Quelle que soit l'allure clinique de la granulie chez le nourrisson, elle soulève, en dehors des renseignements capitaux qu'on peut tirer des antécédents, de la cutiréaction et de la radiographie, des problèmes de *diagnostic* fort difficiles.

En présence d'un syndrome pulmonaire catarrhal (obs. II et III), il sera malaisé de reconnaître la tuberculose miliaire parmi les signes qui feront tout d'abord penser à une broncho-pneumonie banale.

Si la dyspnée prédomine, les hypothèses d'un obstacle laryngé, inflammatoire ou autre, d'une hypertrophie du thymus, seront à éliminer.

L'hypothrepsie, la chute du poids dont on ne trouve pas la cause dans une faute d'alimentation, pourront être mises sur le compte de l'hérédosyphilis. L'augmentation de volume du foie et de la rate, l'hydrocèle vaginale ne sont pas pour en faire écarter l'idée. Une fois même acquise, certaine, la connaissance de l'infection tuberculeuse, grâce à la notion de contagion, aux adénopathies superficielles et médiastinales, à la cutiréaction tuberculinique, on ne pourra affirmer la tuberculose miliaire des poumons qu'après un cliché radiologique; la grosse rate, l'augmentation de volume du foie, voire l'ascite, ne sont pas suffisants, car ces divers signes peuvent s'observer dans d'autres formes de tuberculose du nourrisson.

Il s'agit, en effet, d'une tuberculose de primo-infection. La granulie est

ici le terme ultime d'une généralisation de l'infection tuberculeuse, analogue, en somme, à celle, du type Villemin, qui tue les animaux de laboratoire. M. Huebschmann, entre autres auteurs, a particulièrement étudié ces faits pour en discuter, récemment, la pathogénie.

De la granulie du nourrisson, et pour cette seule raison que nous venons de dire, nous ne pouvons nous empêcher de rapprocher la *tuberculose de primo-infection de l'adulte.*

Connue depuis longtemps, elle était sans nul doute plus fréquente au siècle dernier qu'actuellement ; certaines observations de Colin, de Rindfleisch, de Laveran, permettent de le penser. De nombreux cas en ont été observés dans les contingents indigènes pendant la guerre. MM. A. Borrel; Cain et Hillemand; Lemierre, Léon-Kindberg et E. Bernard; Paisseau et Lambling; Balzy; Ryckebusch, d'autres auteurs encore, en ont fait des études d'ensemble, en ont précisé la physionomie clinique, en ont discuté la pathogénie et le substratum anatomique, tant chez des sujets exotiques que chez des Européens citadins.

Il ressort de ces travaux que la tuberculose miliaire est une manifestation assez fréquente de la tuberculose de primo-infection grave de l'adulte.

A-t-elle de ce fait une physionomie clinique particulière ? Laveran remarquait que la granulie était précédée de l'apparition d'adénopathies cervicales ou autres, volumineuses. Ryckebusch et Blazy insistent sur l'importance de l'hypertrophie splénique. Il est impossible, dans l'immense majorité des cas, de trouver des bacilles de Koch dans les crachats. L'évolution serait extrêmement rapide et constamment fatale.

L'un des cas que nous avons observés est une tuberculose de primo-infection de l'adulte (obs. XI). La rate était en effet, dans ce cas, très volumineuse, l'évolution a été rapidement mortelle, l'expectoration n'était pas bacillifère. Mais, outre que notre unique observation ne nous permet pas d'apprécier les caractères différentiels de la granulie survenant peu après la primo-infection tuberculeuse, les signes cliniques et les particularités évolutives qu'on a pu en indiquer nous semblent trop peu évidents pour que nous tentions d'en individualiser une forme clinique à part.

Les constatations anatomiques donnent la certitude de son existence; contentons-nous d'enregistrer ce fait sans chercher, pour l'instant, à en tirer des conclusions d'ordre général sur l'évolution de l'infection tuberculeuse, ce qui serait sortir du cadre de ce travail.

GRANULIES CHEZ LE VIEILLARD

La granulie peut s'observer chez le vieillard. Empis l'affirmait déjà, s'élevait ainsi contre l'opinion généralement admise jadis, que la « tuberculisation aiguë » est une affection de l'enfance et de l'adolescence. Si parfois la maladie prend, chez le vieillard, l'allure bruyante qu'elle a chez l'adulte, débute brusquement, se présente comme une broncho-pneumonie ou comme une infection générale aiguë, et évolue vite (obs. XVI), elle a le plus souvent une allure torpide, fruste, suraiguë ou, au contraire, prolongée; « ce qui domine dans ces manifestations tuberculeuses aiguës du vieillard, c'est la latence de la plupart des symptômes » (Letulle et Halbron).

Hérard, Cornil et Hanot décrivent une forme asystolique de la granulie chez le vieillard : la quasi-absence de fièvre, le gros foie, la dyspnée, la cyanose lui donnent une similitude remarquable avec la défaillance cardiaque.

Dans d'autres cas, la mort survient après quelques jours ou quelques heures de malaise, d'anorexie, d'affaiblissement et de dyspnée chez des malades hospitalisés pour des affections diverses et tuberculeux latents.

Parfois la maladie simule des accidents urémiques : le vieillard maigrit, pâlit ; il se sent fatigué. Il a des troubles digestifs, sa langue est sèche et sale, parfois recouverte de muguet. La dyspnée plus ou moins vive qui survient, souvent par crises, sujette à rémissions, les accidents nerveux: délire, soubresauts tendineux, subcoma, les vomissements et la diarrhée n'ont rien qui ne puisse permettre de les confondre avec des manifestations d'urémie.

On a pu décrire (Manota) des formes plus frustes encore : mort subite ou quasi subite chez des vieillards qui, quelques heures auparavant, vaquaient encore à leurs occupations.

ÉLÉMENTS DE DIAGNOSTIC DES GRANULIES AIGUËS

Parmi tous les symptômes et les signes si divers des granulies, quelques-uns d'entre eux sont-ils plus caractéristiques que les autres ? Dans le polymorphisme si grand de leur allure clinique, existe-t-il des groupements symptomatiques particulièrement aptes à mettre le clinicien sur la voie du diagnostic ? Enfin, jusqu'à quel point les recherches de laboratoire peuvent-elles confirmer celui-ci ?

Eléments cliniques de diagnostic.

Nous avons vu, en étudiant la séméiologie générale de la tuberculose miliaire, que, parmi toutes les manifestations de la maladie auxquelles on a voulu attribuer une signification quasi pathognomonique, il n'en est pas une qui mérite réellement de retenir l'attention. L'aspect de la courbe thermique, l'aspect de la langue, pas plus que la dyspnée, que les signes pulmonaires, n'ont de caractères assez particuliers : ils sont extrêmement variables dans leur intensité et leur existence même.

Si chaque signe considéré isolément n'a pas de valeur en lui-même, un groupement symptomatique un peu particulier suffira, dans l'immense majorité des cas, à attirer l'attention. L'affection se présente comme une maladie générale, avec une température élevée et torpeur : l'idée première est celle d'une fièvre typhoïde ; l'absence de splénomégalie, l'absence de diarrhée, l'absence de taches rosées, pourront faire penser à la granulie Dans d'autres cas, ce ne sont pas ces caractères négatifs qui peuvent mettre sur la voie du diagnostic, mais des douleurs abdominales un peu vives, quelques signes méningés discrets, une dyspnée et une cyanose anormales, et surtout des signes pleuraux, fugaces et transitoires ou plus précis. M. A. Jousset insiste sur l'immense valeur que peut avoir « une simple trace de sérosité citrine, limpide et coagulable, trouvée par ponction au moyen d'une aiguille fine dans l'extrême bas-fond de la plèvre, et *a fortiori* des deux plèvres ».

Se trouve-t-on en présence d'un syndrome pulmonaire ? La discordance entre l'intensité de la dyspnée et la pauvreté des signes physiques perçus, la dissémination de ceux-ci, l'absence de modification des signes antérieurement notés s'il s'agit d'une granulie secondaire, sont des caractères sur lesquels nous avons assez insisté.

Mais, plus encore que les renseignements que l'on peut recueillir de

l'examen clinique actuel, les antécédents du malade, immédiats et éloignés, peuvent justifier l'hypothèse éventuellement émise d'une tuberculose miliaire. Il en est ainsi chez l'adulte, certes, mais aussi chez l'enfant et surtout chez le nourrisson : la notion d'une contamination récente, maternelle le plus souvent, suffit à faire penser à l'infection tuberculeuse, dont les autres signes précisent le stade lésionnel.

Valeur des recherches de laboratoire.

Pour permettre d'affirmer un diagnostic aussi malaisé cliniquement que celui de la tuberculose miliaire, un grand nombre de procédés de laboratoire ne pouvaient manquer d'être proposés.

L'*examen chimique des urines* peut-il fournir des arguments en faveur de la tuberculose aiguë ?

La constatation de l'albuminurie n'a évidemment aucune espèce de valeur ; il résulte de nos diverses observations que ce serait plutôt son absence qui serait capable de faire éliminer l'infection éberthienne.

La diazo-réaction d'Ehrlich, l'aldéhyde-réaction, la réaction au permanganate de potasse seraient toujours positives (Courmont, Vitry, Merklen). Elles manifestent dans les urines la présence de corps aromatiques et s'observent aussi dans la plupart des affections aiguës; elles ne sauraient avoir de ce fait qu'une valeur fort médiocre.

Il en est de même du coefficient d'A. Robin, qui, très augmenté, ne pourrait plaider tout juste qu'en faveur de la tuberculose et non de la miliaire.

Si l'on étudiait *les éléments* figurés du sang, on pourrait peut-être trouver dans la leucopénie un signe en faveur de la granulie ; mais, outre qu'elle n'est pas constante, qu'il y a souvent au contraire une hyperleucocytose, elle s'observe également dans l'infection éberthienne. Une anémie notable, une polynucléose neutrophile associée à la leucopénie, la présence même de monocytes que nous avons plusieurs fois constatée (obs. XI, XVI) ne sont pas plus caractéristiques.

La déviation de la formule d'Arneth vers la gauche, avec prédominance nette (90 %) des leucocytes des deux premières classes a été, par certains auteurs allemands, considérée comme un signe de valeur. Elle n'est nullement spéciale à la granulie, pas plus que l'accélération de la vitesse de sédimentation des globules rouges, étudiée par la méthode de Westergreen; cette dernière s'observe également dans la fièvre typhoïde et la valeur pronostique de son étude répétée chez chaque malade demande à être confirmée.

Nous ne signalons que pour mémoire la constatation de la diminution brusque du ferment lipolytique du sang (Gueguetchkori).

Les diverses réactions humorales de la tuberculose pulmonaire n'ont aussi qu'un intérêt médiocre pour le diagnostic de la tuberculose miliaire. Nous en dirons autant de la réaction de Wildbolz.

Seule, parmi elles, la *réaction de l'antigène* serait, pour MM. Debré et Paraf qui l'ont décrite, couramment positive et fort utile au diagnostic.

La constatation des bacilles tuberculeux dans les crachats est loin d'être constante ; elle manque le plus souvent, tout au moins au début, jusqu'au moment où se sont développées les lésions bronchio-pneumoniques importantes, et parfois même pendant toute l'évolution (observations de MM. Paisseau et Lambling, de M. Paisseau et Mlle Boegner ; obs. XI, XVI, etc.).

Si, d'ailleurs, les bacilles sont trouvés dans l'expectoration, il est évident que l'on ne peut conclure de ce fait à l'existence de la granulie chez un tuberculeux ancien.

Il se produit souvent, au cours de la tuberculose miliaire, des éliminations de bacilles par l'urine. Leur mise en évidence, en l'absence de toute pyurie, de toute tuberculose rénale antérieure, peut être d'un précieux secours pour le diagnostic ; elle n'est malheureusement guère possible que par l'inoculation au cobaye et les résultats de celle-ci sont tardifs.

La même remarque peut être faite pour l'inoculation au cobaye d'un liquide pleural dont la nature pourrait sembler douteuse.

On conçoit que le procédé le plus sûr du diagnostic de la tuberculose miliaire hématogène serait la *constatation du bacille de Koch dans le sang.*

Rutimeyer, le premier, dès 1883, un an après la découverte de Koch, ponctionnant la rate des malades atteints de granulie, trouva, dans la pulpe splénique de deux d'entre eux, des bacilles tuberculeux.

Stricker se refusa à admettre ce procédé dangereux de diagnostic et proposa la recherche des bacilles dans le sang du doigt, recherche qu'il fit plusieurs fois avec succès. Le trop grand nombre des résultats négatifs firent bientôt abandonner la méthode conseillée par Stricker.

Mais, bientôt, à la suite de l'étude des septicémies tuberculeuses diverses, par Landouzy et son école, la recherche des bacilles dans le sang des malades atteints de granulie fut reprise. Jousset ; Arloing ; Bezançon et Bergeron; Léon Bernard, Debré et Baron; Turquéty, et d'autres auteurs ont eu des résultats positifs.

La recherche du bacille peut se faire directement dans le sang, soit par le procédé indiqué par L. Bernard, Debré et Baron, soit par celui de Louste, Nattan-Larier et Bergeron, que nous ne décrirons pas : elle est rarement suivie de succès.

Les inoculations du sang au cobaye sont plus souvent positives, mais, ici comme là, les résultats en sont trop tardifs pour avoir une quelconque

valeur diagnostique. Pour obvier à cet inconvénient, MM. Nobécourt, Mantoux et Perroy et, plus récemment, MM. R. Debré, J. Paraf et L. Dautrebande ont proposé de pratiquer aux animaux inoculés des intra-dermoréactions tuberculiniques en série qui permettent de saisir chez eux le début de l'infection tuberculeuse.

D'autres auteurs conseillent les cultures, les ensemencements sur divers milieux, du sang recueilli. Les résultats obtenus dans les granulies ont été fort divers ; les statistiques publiées ne s'accordent nullement (Karwacki).

Comment peut-on interpréter des résultats si discordants ? M. Bergeron, dans sa thèse, suppose que, si les bacilles passent dans le sang au cours des granulies, c'est de façon transitoire et passagère, sous forme de décharges successives, et que la constatation des bacilles est ainsi très rare. Une autre explication découle des expériences de Costantini, confirmées par celles de Marmorek et de Karwacki ; ce dernier auteur montre que « le séjour dans le système sanguin modifie l'aspect et atténue la virulence des bacilles tuberculeux ». Ce fait, sur lequel nous reviendrons à propos de la pathogénie, expliquerait nombre de cultures et d'inoculations négatives.

Il résulte de tout cela que la constatation du bacille de Koch dans le sang ne peut avoir, en pratique, pour le diagnostic des granulies, une grande valeur. Certes, elle a pu rendre des services; Langeron et Jeannin ont publié récemment le cas d'une granulie rendue par elle évidente. Mais on ne peut tirer, d'une telle observation, une conclusion. A. Jousset, qui a été l'un des premiers à trouver les bacilles de Koch dans le sang des tuberculeux, à l'aide de l'inoscopie, écrit que la « recherche du bacille du Koch dans le sang des granuliques est illusoire » et que « de toutes les tuberculoses aiguës, la granulie est peut-être celle où s'observe le plus rarement la bacillémie ».

Quand bien même celle-ci serait constatée, en effet, elle ne suffirait pas à affirmer la granulie et à la différencier des états septicémiques tuberculeux tels que la typho-bacillose de Landouzy.

La cutiréaction tuberculinique a-t-elle une valeur plus grande ?

95 à 97 % des *adultes* ont, normalement, une cutiréaction positive. La dissémination miliaire aura-t-elle une influence quelconque sur les réactions tuberculiniques ?

Une cutiréaction négative, témoin d'anergie, permettra-t-elle de penser à l'existence d'un processus tuberculeux aigu.

Certains auteurs sont de cet avis (Sergent, Letulle, Halbron) ; d'autres, comme A. Jousset, pensent exactement le contraire et trouvent dans une cutiréaction négative un critère presque absolu de la non-existence de la tuberculose aiguë, car « il est de règle que la grippe, la fièvre typhoïde,

les pneumococcies prolongées, seules affections pouvant simuler la tuberculose aiguë, annihilent la cutiréaction ».

Nous n'avons pu, loin de là, étudier celle-ci chez tous nos malades ; mais, dans les cas où nous l'avons pratiquée, elle s'est montrée positive au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures, assez peu intense d'ailleurs. Nous n'avons constaté de réactions négatives que la veille ou l'avant-veille de la mort.

La cutiréaction, positive ou négative, ne peut donc, dans l'état actuel de nos connaissances, être un adjuvant, chez l'adulte, au diagnostic de la granulie. Ajoutons cependant qu'une cutiréaction « précoce, vésiculeuse, avec macule en carte de géographie », témoin d'une allergie intense, constamment rencontrée au cours de la pleuro-tuberculose primitive (Bezançon et Vigneron) doit permettre d'éliminer à peu près formellement la tuberculose miliaire. Cette notion peut rendre des services dans la forme pleurale de la maladie.

Chez l'enfant, une cutiréaction positive garde une valeur considérable, et ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune; elle pourra puissamment contribuer au diagnostic en affirmant l'origine tuberculeuse du syndrome présenté par le petit malade.

Il arrive cependant qu'elle soit négative : un malade du service de M. le docteur Lesné, âgé de six ans, dont nous avons eu l'observation entre les mains, n'a jamais présenté de cutiréaction positive durant toute l'évolution de la granulie dont il était atteint.

Chez le vieillard, les recherches récentes de M. Troisier ont montré combien les réactions tuberculiniques sont fréquemment négatives ; il sera nécessaire de reprendre l'étude de leur comportement au cours des tuberculoses miliaires.

Comme on peut le voir, les procédés de laboratoire indiqués pour aider le diagnostic de la granulie sont extrêmement nombreux. Leur nombre même, fait remarquer M. Jousset, témoigne de la médiocre valeur de chacun d'eux ; de fait, il n'en est pas un qui ait une valeur absolue.

Un symptôme paradoxal, un groupement séméiologique particulier, les résultats négatifs d'une hémoculture ou d'un séro-diagnostic par exemple, l'inefficacité inattendue d'une thérapeutique valent plus pour le diagnostic que de multiples recherches dont les résultats sont difficiles à interpréter. Ils font *penser à la granulie,* syndrome qu'on oublie parfois d'évoquer, tant il est le plus généralement considéré comme rare. Ils en font rechercher les signes, les circonstances d'apparition, les causes.

Ils engagent enfin le clinicien à essayer d'obtenir confirmation du diagnostic soupçonné par un cliché radiographique ; celui-ci ne permet plus, dans l'immense majorité des cas, d'hésitation.

GRANULIES CHRONIQUES

Un homme de vingt-cinq ans, menuisier, après un état fébrile de courte durée étiqueté « grippe », survenu en janvier 1928, se met à tousser ; cette toux est sèche, pénible, quinteuse, matinale surtout. Attribuant ce symptôme à l'usage du tabac, P... cesse de fumer; sa toux persiste.

Vers le mois de mars, son entourage remarque qu'il a maigri; le 15 avril au matin, une petite hémoptysie survient. Un médecin, consulté, affirme qu'il n'a perçu à l'auscultation aucun signe pathologique ; il prescrit cependant une mesure bi-quotidienne de la température : celle-ci se révèle normale.

Le malade, nullement fatigué, continue son travail. Il le cesse seulement le 20 septembre et pour une raison fortuite : un accident lui fait une grave blessure à la main gauche.

Cependant, il ne cesse d'être gêné par cette toux fatigante qui le réveille parfois la nuit; il ne crache pas, ou seulement un peu de salive après des quintes particulièrement longues. Peu de temps après son accident, il constate qu'il a maigri de six kilos depuis le mois de janvier; son appétit est capricieux et, sans raison apparente, il présente de temps à autre une petite crise de diarrhée. Il remarque enfin qu'il ne peut marcher vite, qu'il ne peut monter « plus de deux étages » sans être essoufflé ; ce n'est qu'après cinq ou dix minutes de repos que la gêne respiratoire disparaît.

Tous ces phénomènes, et la fatigue qui se manifeste depuis quelque temps, le décident à se faire examiner complètement.

Il entre à la clinique médicale de l'hôpital Saint-Antoine le 3 décembre 1928.

C'est un sujet grand, au visage coloré un peu anormalement. Son thorax est large, mais un peu amaigri; les respirations sont amples, faciles, d'un rythme tout à fait normal au repos. L'expansion de la base est large et symétrique. La percussion donne une sonorité normale partout, sauf sous la clavicule gauche, où existe une très légère submatité. L'auscultation révèle une diminution globale du murmure vésiculaire ; quelques craquements discrets sont perçus après la toux dans la région scissurale postérieure droite.

La toux est fréquente et toujours sèche; lorsqu'elle se prolonge quelques minutes, comme après les efforts ou une marche rapide, le malade est un peu dyspnéique et très discrètement cyanosé. Il n'accuse pas la moindre douleur thoracique. Le crachoir reste vide.

La température ne dépasse pas 37°8 ou 38°. Cette légère fièvre n'est traduite subjectivement que par quelques sueurs nocturnes.

L'examen des divers appareils ne révèle rien de bien particulier. La tension artérielle est basse cependant, à 11—6 1/2; le pouls est rapide après l'effort.

Les membres de la famille de notre malade sont tous bien portants ; lui-même n'a jamais présenté de maladie qui rappelle, de près ou de loin, la tuberculose. Le seul fait à noter est qu'il a vécu pendant dix-huit mois avec une femme morte en décembre 1927 de tuberculose pulmonaire.

Un tel état, malgré son anormale durée, malgré la dyspnée un peu vive, semble réaliser cet ensemble que constitue « l'imprégnation tuberculeuse ».

Un examen radiologique à l'écran ne révèle qu'un voile très diffus, total, des

deux plages pulmonaires, accentué cependant aux hiles ; la course des coupoles diaphragmatiques est normale. Un cliché radiographique, dont la figure 9 est la reproduction, montre, disséminées à droite comme à gauche, en « éventails symétriquement disposés à partir des hiles », des opacités linéaires en bandes, très fines, enchevêtrées les unes avec les autres, au point de former çà et là des ombres plus précises, finement réticulées. Entre celles-ci, à la partie moyenne et à la base des deux poumons surtout, se voient une multitude de fins nodules, d'opacité homogène et nette, clairsemés en certains points, ailleurs conglomérés au point d'être difficilement isolés les uns des autres sans un examen attentif (fig. 10).

Le 6 décembre, pour la première fois, quelques particules jaune verdâtre sont visibles dans le crachoir. La recherche des bacilles tuberculeux y est faite; elle est négative après homogénéisation. Il en est de même de sept examens successifs, pratiqués depuis ce jour jusqu'au 15 janvier 1929, soit dans la minime expectoration que présente le malade, soit dans les matières fécales. Ce n'est qu'après l'administration de doses quotidiennes importantes d'iodure de potassium qu'il est trouvé, le 21 janvier, deux ou trois bacilles de Koch dans les crachats.

Par un nouvel examen, fait le 23 janvier, après cessation du médicament, il est de nouveau impossible d'en constater.

Pendant des mois, l'état reste stationnaire. En janvier, la courbe thermique est bien un peu irrégulière et dessine tous les huit ou dix jours des « clochers » à 38 °5; dès le début de février, elle est régularisée et se maintient constamment entre 37°4 et 37°7.

Le malade reste levé toute la journée; il se sent bien. Cependant, quelques troubles digestifs surviennent de temps en temps, durent chaque fois deux ou trois jours: anorexie, diarrhée légère, et même vomissements ; cependant, l'amaigrissement progresse au début de juin; il atteint, depuis janvier 1928, 10 kilos. La dyspnée à l'effort persiste, la toux n'est que très difficilement calmée. Le 10 avril survient, sans la moindre élévation de température, une hémoptysie qui se reproduit le 5 mai. Les signes stéthacoustiques restent aussi pauvres. L'image radiographique ne se modifie pas.

Las de l'inaction, las de voir que son état, qui lui « permet en somme de travailler » ne change pas, le malade quitte l'hôpital, malgré nos conseils, le 10 juin.

Il y rentre le 15, épuisé par quatre jours de travail.

Dès le début de juillet, il se met à cracher plus abondamment, en même temps que sa température s'élève progressivement. L'auscultation révèle chez lui des râles sous-crépitants aux deux sommets. Bientôt la dyspnée devient permanente, au repos. L'image radiologique se modifie profondément : de volumineuses opacités bilatérales, bronchio-pneumoniques, à contour flou, masquent la plupart des fines ombres arrondies perçues antérieurement; il est cependant possible d'en voir encore.

Le 5 septembre, le malade succombe à cette véritable phtisie galopante secondaire. La durée totale de sa maladie a été de vingt mois. Nous n'avons pu faire l'autopsie.

Cette observation nous semble réaliser complètement, tant par les signes cliniques que par l'image radiologique qui la caractérisent, un de ces syndromes que MM. Burnand et Sayé ont isolés sous le nom de « granulie froide et granulie chronique ».

Ce n'est pas à nous de dire s'ils ont été les premiers à décrire les « formes chroniques » de la « granulie ».

La notion de curabilité du syndrome aigu se dégageait bien, çà et là, de la lecture de quelques auteurs; des recherches expérimentales avaient bien montré que les lésions miliaires du poumon peuvent guérir (Calmette et Guérin); M. Bard avait bien isolé les granulies migratrices et les granulies discrètes. Mais ce n'était là que des faits épars, sans substratum anatomique très certain.

Les observations de Heinike, d'Assmann, de Schaff, cités par MM. Burnand et Sayé, tendaient à prouver que, dans certaines conditions pathogéniques, la tuberculose miliaire peut guérir. Celles de Stivelmann et Hennel, de Kahn, de Huebschmann, devenaient plus précises et constituaient de véritables « tuberculoses miliaires pulmonaires chroniques ».

Il appartenait, en tout cas, à MM. Burnand et Sayé de faire, en leur donnant le nom de *granulies*, une description d'ensemble de ces formes torpides de la tuberculose ; ils n'ont plus envisagé seulement les granulies aiguës curables, mais l'ensemble des manifestations cliniques chroniques qui ont pour substratum radiologique de fines opacités disséminées. Un premier contrôle anatomique, paru dans le premier mémoire de Burnand et Sayé, s'il n'a pas été suivi d'examen histologique, a du moins montré que ces opacités traduisent bien des lésions miliaires disséminées des poumons.

De nombreux cas de « granulie froide et chronique » ont été publiés depuis ; La Torre, Guinard, Giraud et Mario ont apporté d'importantes contributions à l'étude clinique et radiologique de ce syndrome, et surtout MM. Rist, Rolland, Jacob et Hautefeuille ; ce dernier a fait des « granulies froides » l'objet de sa thèse, qui est basée sur douze observations.

Par un examen soigneux, attentif, persévérant des tuberculeux, surtout des tuberculeux torpides, dits fibreux, on pourra découvrir les granulies froides. MM. Burnand et Sayé ne considèrent pas l'affection comme rare.

Le *début* en est des plus variables ; il nous est, à ce point de vue, nécessaire de distinguer tout de suite la granulie froide d'emblée, et la granulie aiguë guérie, « refroidie », si l'on peut dire ; celle-ci est infiniment plus rare que celle-là.

La première présente un début extrêmement insidieux, au point qu'il passe inaperçu le plus souvent, qu'il est impossible à fixer et que Hautefeuille, pour étudier l'évolution de l'affection, en reporte le début, « non pas aux premiers symptômes de tuberculose, mais à la date de sa constation formelle sur un film radiographique ». Quoi qu'il en soit, des manifestations cliniques plus ou moins bruyantes précèdent cette constatation de plusieurs mois, de plusieurs années même : « évolution tor-

pide de petites cavernes se révélant par des hémoptysies de faible abondance, ou bien une pleurésie » (Hautefeuille). Il peut s'agir aussi de petits foyers pulmonaires abortifs. Chez le malade dont nous venons de de rapporter l'observation, un léger état « grippal » de courte durée a été la seule manifestation prémonitoire; même chose, ou à peu près, dans une autre de nos observations (XXIV). Mais, dans l'immense majorité des cas, à moins que les malades aient pu être suivis radiologiquement, comme l'ont été quelques-uns de ceux de MM. Rist, Rolland, Jacob et Hautefeuille, il est impossible de savoir si de tels « antécédents » ont été témoins, ou prodromes du développement de la « granulie froide ».

Dans tous ces cas, la granulie froide apparaît manifestement secondaire à une atteinte « parenchymateuse ou pleurale ». Elle peut aussi survenir « comme une véritable bilatéralisation au cours d'un pneumothorax artificiel » (Hautefeuille).

Mais il arrive souvent que l'on ne puisse rien retrouver dans les antécédents, et que l'image radiologique nodulaire soit découverte fortuitement.

Il est enfin des granulies chroniques qui succèdent à des granulies aiguës « guéries » cliniquement, dont l'image radiologique persiste (obs. XVIII).

Quel qu'en soit le début, bruyant comme ici, fort discret comme là, au point que la granulie froide puisse être dépistée « au cours d'une visite de prophylaxie », comme chez une malade de Hautefeuille, l'affection a toujours une allure extrêmement torpide.

L'altération de l'état général est plus ou moins marquée : au moindre degré, c'est un peu de fatigabilité qui n'empêche cependant pas les malades de continuer leurs occupations. L'asthénie peut être profonde aussi. Il s'y ajoute parfois des troubles digestifs : anorexie, diarrhée, vomissements. L'amaigrissement est un signe qui ne pouvait pas passer inaperçu chez notre malade, tant il était important. MM. Rist, Rolland, Jacob et Hautefeuille publient des observations dans lesquelles il est nul ou insignifiant. Tous ces signes, que MM. Burnand et Sayé réunissent sous le nom de signes toxhémiques, ne sont jamais seuls.

Les symptômes fonctionnels sont peut-être les plus caractéristiques. La toux a été la première manifestation de la maladie dans l'observation précédente ; elle est sèche, pénible et quinteuse. La dyspnée ne peut manquer d'attirer l'attention ; c'est une gêne respiratoire *à l'effort* qui cesse après le repos. Très souvent, elle s'accompagne de cyanose discrète qui disparaît le plus généralement quand cesse la sensation subjective d'oppression ; mais les pommettes, les lèvres, les ongles des malades restent toujours un peu trop colorés, ce qui donne à la physionomie un aspect souvent un peu particulier.

Malgré cette toux intense et fréquente, l'expectoration est nulle ou minime ; dans la salive, on peut trouver quelques particules muco-purulentes. Nous avons vu avec quelle difficulté les bacilles tuberculeux y sont mis en évidence, même par les méthodes d'homogénéisation ou d'enrichissement.

Les *hémoptysies* ne manquent presque jamais dans les granulies froides. Burnand et Sayé en ont observé dans quinze cas sur vingt. « Elles sont abondantes, disent-ils, et ne s'accompagnent pas de fièvre. » Elles ont tous les caractères des hémoptysies « mécaniques », sans poussée évolutive.

MM. Bezançon, Braun et Duhamel, et, plus récemment M. Cardis, ont étudié de près le syndrome radiologique que présentaient certains malades atteints d'hémoptysies analogues. Il est identique à celui dont MM. Burnand et Sayé ont fait le substratum de la granulie froide. Nous avons eu récemment l'occasion d'observer une image de cet ordre chez une jeune fille de dix-sept ans et demi, atteinte d'un hémoptysie sans fièvre, sans altération de l'état général, sans signes d'auscultation (fig. 11 et 12). Contentons-nous, pour l'instant, de rapprocher ces faits au seul point de vue clinique.

Les *signes stéthacoustiques* sont extrêmement discrets, et, comme dans la granulie aiguë, leur minime importance, comparée à celle des « signes toxhémiques » et surtout des signes radiologiques, est vraiment caractéristique.

La percussion, l'auscultation peuvent ne révéler aucune anomalie. Le plus souvent cependant, il existe des modifications du murmure vésiculaire : respiration « trouble » (Burnand) à l'un des sommets ou respiration rude et grave, ou humée perçue sur une étendue variable. On peut même entendre des adventices : sibilances « rapidement étouffées par la toux à l'un des sommets » ou quelques fines crépitations, mobiles, de nombre variable, aux sommets ou dans la région scissurale. Tous ces signes varient évidemment avec l'étendue et le degré des lésions « parenchymateuses préexistantes » (Hautefeuille) et simultanées dont ils dépendent pour la plupart.

Ce qui constitue « l'aspect spécial et unique de la granulie froide des poumons » (Burnand et Sayé), c'est son *évolution*.

Son nom même indique qu'elle ne s'accompagne pas de fièvre. La température peut être absolument normale (obs. XXIV) ; beaucoup plus souvent, elle est très légèrement subfébrile. Chez le malade dont nous venons de rapporter l'observation, elle est restée constamment entre 37°5 et 38° ; dans un autre cas (obs. XVIII), elle n'est pas non plus redevenue tout à fait normale après la fin des phénomènes aigus.

La courbe thermique n'est pas absolument régulière ; des oscillations

de très faible amplitude et intermittentes peuvent s'y dessiner, qui lui donnent un véritable aspect « désarticulé », malgré les faibles écarts réalisés.

Le degré de la fébricule n'est pas, non plus, absolument constant ; l'on remarque, lorsque l'on examine la courbe dans son ensemble, qu'elle décrit de longues ondulations, que l'affection devient « tiède » à certains moments. Il faut faire, pour interpréter ces périodes d'ascension thermique relative, la part des phénomènes d'intoxication prémenstruelle; ceux-ci peuvent intervenir ici comme dans les « états bacillaires chroniques » décrits par Burnand, comme dans toute forme de tuberculose. Les lésions « parenchymateuses » interviennent aussi dans la genèse de ces modifications de la température, lesquelles, par leur aspect, leur évolution apparemment cyclique réalisent de véritables poussées évolutives.

Il nous semble que c'est un peu jouer sur les mots que vouloir, comme le fait Hautefeuille, parler de granulies froides, devenant « tièdes » par instants, plutôt que diviser l'évolution de la maladie en poussées évolutives entrecoupées de périodes de rémission. Il importe seulement de savoir que la courbe thermique est sujette à des élévations temporaires.

L'évolution dure des mois, des années même (Burnand et Sayé) sans que surviennent de grandes modifications dans l'état du malade. La guérison peut s'observer : Stivelmann et Hennel, Opie, Burnand et Sayé l'ont signalée. Trois guérisons sont enregistrées dans la thèse d'Hautefeuille. La disparition des opacités radiologiques a été parfois observée. Dans d'autres cas, celles-ci deviennent plus denses, plus foncées, comme si elles subissaient une véritable calcification (obs. de Stivelmann et Hennel, citée par Hautefeuille).

Le plus souvent, la maladie, après une durée parfois très longue, aboutit à des *accidents mortels*. L'un des plus fréquents, d'après Hautefeuille, est une méningite tuberculeuse ; ce sont des accidents méningés mortels qui sont survenus chez une de nos malades (obs. XVIII) trois mois après une granulie aiguë devenue « chronique ».

Dans d'autres cas, l'affection aboutit à une phtisie caséeuse d'évolution rapide, au bout d'un temps plus ou moins long. Le tableau est alors souvent celui d'une phtisie galopante, comme dans l'observation que nous avons rapportée plus haut.

Il arrive aussi (obs. XXIV) que l'aspect du malade change brusquement, que la température subisse une élévation brusque, que l'amaigrissement fasse de rapides progrès et que la dyspnée apparaisse au repos, signe fondamental, pour Burnand et Sayé, de l'apparition d'une « granulie » aiguë, consécutive à cette granulie chronique. Ce syndrome aigu revêt fort souvent le masque de l'asphyxie tuberculeuse aiguë; les signes d'aus-

cultation sont, comme dans toute forme suffocante de la granulie, ou bien nuls, ou bien de type catarrhal ou broncho-pneumonique. Des signes d'invasion granulique des différents viscères peuvent s'observer en même temps.

Ces deux dernières terminaisons possibles de la « granulie » chronique, comme aussi les lésions fibrocaséeuses torpides qui les accompagnent, doivent, notons-le dès maintenant, rendre extrêmement prudente toute tentative d'interprétation des lésions trouvées à l'autopsie de tels malades, toute tentative de superposition des lésions aux signes radiologiques et cliniques de la granulie froide.

On ne saurait faire un *diagnostic* clinique de cette affection. Ce sont les examens radiologiques seuls qui ont permis à Burnand et Sayé de l'identifier ; la discussion du diagnostic doit se faire seulement sur le vu des clichés.

De par ses symptômes cliniques, signes physiques exceptés, la « granulie froide » réalise exactement l'aspect des formes fibreuses de la tuberculose pulmonaire entrecoupées d'hémoptysies sans fièvre, « mécaniques », ou expression d'une poussée évolutive très discrète.

CONCLUSIONS TIRÉES DE L'ÉTUDE CLINIQUE DES GRANULIES PULMONAIRES

Après une énumération des symptômes et des signes de la tuberculose miliaire des poumons, après une étude des divers groupements symptomatiques qui en constituent autant de formes cliniques, après avoir envisagé ses diverses modalités évolutives, peut-on essayer de trouver une classification qui réponde à la réalité objective des faits constatés auprès des malades ?

Or, les *signes* qui précèdent ou accompagnent le développement des lésions miliaires dans les poumons sont des plus variables. Ce sont eux qui, parfois, dominent la scène ; ils sont souvent aussi si discrets qu'ils passent inaperçus. Leur intensité n'est quelquefois pas en rapport avec la rapidité de l'évolution.

Entre la latence absolue des lésions pulmonaires et les manifestations bruyantes qui les accompagnent, tous les intermédiaires peuvent s'observer.

Plus que de la disposition et de l'étendue des lésions, la séméiologie semble dépendre des réactions individuelles de chaque malade et de chaque organe, du mode de formation des lésions, de la virulence des

bacilles, de l'atteinte tuberculeuse antérieure; autant d'inconnues, autant de problèmes que la clinique ne saurait résoudre.

La même variabilité, les mêmes paradoxes peuvent s'observer dans les *groupements symptomatiques* de la « maladie ». Telle manifestation clinique prédominera sur une autre sans que l'atteinte de l'organe dont elle dépend soit plus marquée que celle des autres viscères ; on ne saurait parler de granulie exclusivement pulmonaire lorsque les signes pulmonaires dominent nettement, pas plus que l'atteinte méningée prédominante n'infirme l'hypothèse d'une dissémination miliaire pulmonaire aussi importante que dans le cas précédent. Les groupements symptomatiques eux-mêmes ne sont pas constants chez un même sujet durant toute l'évolution de la maladie ; au syndrome typhoïde succède souvent un syndrome asphyxique ou un syndrome méningé.

Si bien qu'il peut sembler impossible de faire des formes de la maladie un schéma quelconque, sans risquer d'en donner une idée de systématisation symptomatique qu'elle n'a pas.

Les *modalités cliniques* évolutives des granulies sont tout aussi diverses.

L'apparition des lésions miliaires dans les poumons peut donner lieu à la maladie la plus aiguë et la plus grave qui soit ; elle peut, au contraire, se manifester à bas bruit, sans fièvre, comme nous venons de le voir à propos des « granulies » froides, permettre une survie très longue, être même suivie de guérison.

Entre ces formes cliniques extrêmes de la tuberculose miliaire qui peuvent s'engendrer l'une l'autre, se placent tous les intermédiaires : des formes subaiguës, des formes sujettes à rémissions, des formes curables.

Comme toute forme de tuberculose pulmonaire, la forme miliaire est sujette à toutes les variations symptomatiques et évolutives. Elle en a les débuts aigus, les évolutions foudroyantes et aussi les manifestations torpides ; elle en a la latence et la curabilité.

La clinique ne saurait identifier que les manifestations extrêmes de la maladie. Les formes de passage sont trop nombreuses pour qu'un essai de classification clinique ne soit pas voué à une complexité trop grande.

Voyons si l'anatomie pathologique peut permettre d'isoler, en les rapportant aux symptômes qui les traduisent, des entités bien définies.

ÉTUDE RADIOGRAPHIQUE

Plus, peut-être, que dans n'importe quelle maladie du poumon, l'examen radiologique est capable, dans les diverses formes de granulie, de donner des renseignements extrêmement précis.

Le cliché radiographique est, le plus souvent, si caractéristique, qu'il est, à quelques rares exceptions près, révélateur. Il est un moyen de diagnostic indispensable et fidèle sans lequel il n'est pas possible de reconnaître, ou tout au moins d'affirmer une granulie aiguë. Quant aux « granulies froides » isolées par Burnand et Sayé, elles n'ont pu être identifiées que par la radiographie.

C'est à Béclère, à Decloux et Ribadeau-Dumas, à von Muller, que nous devons le diagnostic radiologique de la granulie. Decloux et Ribadeau-Dumas ne méconnaissaient pas l'importance de celui-ci lorsqu'ils écrivaient, en 1913 : « Il semble donc bien que l'intérêt de la méthode radiologique appliquée à l'étude de la granulie soit considérable, car il est probable que les rayons X apporteront au diagnostic de cette affection, jusqu'ici uniquement basé sur des présomptions, un élément de quasi-certitude qui lui faisait défaut. »

Les progrès réalisés, peu avant la guerre, aussi bien dans l'appareillage que dans les films, ont permis de faire des clichés extra-rapides, avec des temps de pose de quelques fractions de seconde, le thorax du malade étant en apnée.

Ces conditions étaient nécessaires pour impressionner sur un film des opacités aussi discrètes, aussi fines que celles des granulies pulmonaires.

En effet, l'*examen radioscopique* ne les révèle pas et ne peut faire constater sur l'écran qu'un voile diffus, ou même une clarté normale des deux plages pulmonaires (obs. X).

Granulies aiguës.

Sur les clichés les plus typiques, les deux champs pulmonaires sont criblés de fines opacités disséminées, toutes semblables, également réparties partout (fig. 1). Ces petits grains opaques, tous circulaires, comparés

à « une poignée de fins confetti » (Hautefeuille) jetés sur des plages pulmonaires normales, peuvent paraître cependant en nombre plus ou moins grand suivant les points considérés. Ils sont bien séparés les uns des autres en certains endroits ; on peut alors les voir, dans la clarté environnante, extrêmement petits et de contour particulièrement net (fig. 2). Ailleurs, ils semblent confluer, sont agminés, sans topographie bien précise, et la limite de chaque opacité est difficile à préciser. Cette différence d'aspect est toute artificielle. Elle s'explique par la différence d'épaisseur des poumons suivant les points considérés. C'est ainsi que les grains opaques paraissent plus nombreux à la partie moyenne qu'au sommet et que dans les sinus costo-diaphragmatiques. Les stéréoradiographies permettent de mieux apprécier la dissémination habituellement totale, proportionnelle, des granulations.

Tel est l'aspect le plus caractéristique. Notons tout de suite qu'il est beaucoup plus fréquemment rencontré chez l'enfant (1) que chez l'adulte: c'est chez l'enfant que se voient les plus belles images de granulie.

Dans d'autres cas (obs. XXIII), le cliché radiographique est plus impressionnant encore ; les deux champs pulmonaires sont également criblés de nodules, la dissémination totale, bilatérale, est la même. Mais les grains opaques sont plus volumineux peut-être que dans le cas précédent; ils sont plus foncés aussi et tranchent mieux sur la clarté pulmonaire environnante (fig. 3). Si l'on y regarde de près, l'on s'aperçoit qu'ils n'ont pas tout à fait le même aspect que ceux de la figure 2. Bien que le siège antérieur ou postérieur des « granulations » dans le thorax puisse partiellement expliquer de telles différences, les opacités paraissent vraiment de taille inégale. Certaines sont assez foncées et n'ont pas un contour exactement arrondi ; elles semblent constituées par la conglomération de trois ou quatre nodules, ce qui leur donne un vague contour polycyclique ou bilobé, ou en « rosette », en « feuille de trèfle ». Leur contour n'est pas très net : l'opacité semble « délavée » (Graef); le centre sombre semble entouré d'une aréole floue (fig. 4).

Ces caractères d'irrégularité et de peu de netteté du contour se retrouve bien davantage dans d'autres clichés de tuberculose miliaire. Les opacités sont beaucoup plus volumineuses et plus confluentes (obs. XIV, IX, XII). C'est dans des observations semblables qu'elles apparaissent au maximum polylobées, « délavées », rarement arrondies, le plus souvent confluentes et conglomérées. Mais, dans les espaces qui les séparent, la clarté pulmonaire normale permet aisément de les identifier.

Une autre image peut être réalisée: une obscurité diffuse voile l'ensemble des deux plages pulmonaires, à l'exclusion peut-être des sommets, qui

(1) Les figures 1 et 2 sont les reproductions d'un cliché de granulie d'enfant (obs. XXI).

paraissent plus clairs. Mais elle n'est pas absolument homogène ; elle présente un aspect *sablonneux*, très finement grenu, qui frappe dès le premier examen du cliché (fig. 5). Une observation attentive au négatoscope montre que cet aspect est dû à d'innombrables petits grains minuscules, qui semblent se toucher (fig. 6).

Cette image est bien celle que décrivent Graef et Küpferle comme expression radiologique de la lésion « exsudative », comparable « au négatif, disent Giraud et Sédad, à un nuage de lait dans du thé ».

Tels sont les quatre aspects principaux que nous avons pu constater sur nos clichés radiographiques de « *granulie* » *aiguë*. Ils peuvent d'ailleurs s'intriquer. Sur tel d'entre eux, des nodules volumineux polylobés des sommets voisineront avec des grains arrondis et homogènes des bases; sur un autre, des opacités assez volumineuses se verront dans un voile diffus.

Il n'est pas besoin d'insister sur l'importance de la recherche des lésions associées, « parenchymateuses », comme dit Hautefeuille. Les clichés permettent d'apprécier l'existence d'un petit épanchement pleural (obs. XXIV) et surtout l'état des poumons avant la survenue de la granulie, de voir l'évolution parallèle de foyers broncho-pneumoniques, toutes choses qui, plus que les commémoratifs, plus que la constatation des bacilles de Koch dans les crachats ou les hémoptysies, plus que les signes physiques, permettront de savoir si l'envahissement miliaire des poumons est évidemment « secondaire », ou quasi primitif.

Très souvent, chez l'adulte, la dissémination « granulique » est *pure*. Les sommets sont clairs, les coupoles diaphragmatiques nettes, les sinus pleuraux clairs et aigus. C'est tout juste s'il est possible de constater, d'un côté, une accentuation des arborisations péribilaires.

Dans d'autres cas, au contraire (obs. IV, XVI, XII), les lésions parenchymateuses sont fort considérables. Chez l'enfant (fig. 1), l'accentuation des hiles est constante ; elle est témoin, avec une netteté plus ou moins grande, d'adénopathie trachéobronchique (obs. XVIII, XXI, XXIII).

Il est une image associée particulièrement visible et nette que l'on observe chez le nourrisson et dans les granulies de l'adulte dites de « primo-infection ». C'est celle du chancre d'inoculation avec adénopathie similaire de Küss, du « Primär-Komplex » de Ghon. Nous l'avons observée chez plusieurs de nos malades (obs. VII et XXII); les figures 7 et 8 reproduisent cette image *en haltère*, ou « en sablier » (Ribadeau-Dumas) qui nous semble caractéristique (obs. XI).

L'aspect radiologique constaté à un moment donné de l'évolution d'une granulie aiguë est-il immuable durant toute la maladie? Non, sans doute.

Il est rare que l'on puisse, étant donné l'état des malades et les conditions matérielles les plus généralement réalisées actuellement, faire des radiograpies en série, comme l'ont pu Graef et Küpferle, Ulrici et surtout Sante ; l'on pourrait observer, comme ce dernier auteur, des modifications des images et, par de nombreux examens successifs, faire des constatations du plus haut intérêt, et les interpréter sans crainte d'erreur. Les radiographies successives que nous avons pu faire une fois (obs. XVIII) sont trop peu nombreuses pour que nous puissions tirer des conclusions de ce cas unique. Nous reviendrons plus loin sur ces faits.

La radiographie, disent Graef et Küpferle, est le « soutien essentiel du diagnostic » de la tuberculose miliaire. Il n'est pas besoin d'insister sur la véracité de cet axiome que la plupart de nos observations ont confirmée, après celles que tant d'autres auteurs ont faites avant nous. Non seulement le cliché éclaire un diagnostic jusque-là hésitant ; il peut même, comme nous l'avons vu à propos du début, révéler la tuberculose miliaire avant qu'en éclatent les symptômes bruyants.

Mais l'image granitée ne peut-elle jamais manquer; est-elle, par ailleurs, absolument caractéristique de la tuberculose miliaire ? (Kading).

Chez le nourisson, comme l'ont montré les premiers MM. Ribadeau-Dumas et Albert Weill, Gauducheau, chez l'enfant en général, pourvu qu'elle soit faite dans les conditions requises (Mouriquand, Bernheim et Puig), la radiographie instantanée permet une conclusion ferme. Chez l'adulte, la fidélité de ses enseignements n'est pas tout à fait absolue. Bien que l'autopsie dût plus tard révéler des lésions finement nodulaires des poumons dans deux de nos observations (XI et XVI), la radiographie instantanée ne put, durant la vie, en montrer l'existence de façon suffisamment démonstrative (fig. 7 et 8).

De tels faits constituent sans doute des exceptions.

L'image radiologique de la granulie aiguë comporte aussi quelques diagnostics différentiels :

Bleschmidt, Perlmans et Cohen, Roch et Frommel ont signalé des cas de broncho-pneumonie aiguë banale, de bronchite capillaire où le cliché était tellement semblable à celui d'une « granulie » que l'erreur ne put être évitée. Nous avons nous-même observé, à l'hôpital Bretonneau, des radiographies de broncho-pneumonies morbilleuses telles que l'hésitation fut possible dans plusieurs cas.

Le diagnostic radiologique peut se poser enfin entre carcinose miliaire et tuberculose miliaire. Lenk en a récemment publié les éléments. La clinique, plus que la radiographie peut-être, permettra de le préciser.

Granulies chroniques.

Ce n'est, nous l'avons déjà vu, que grâce à la radiographie que M. Burnand et Sayé ont pu créer l'entité de « granulie froide ».

L'image radiologique de celle-ci est, en effet, bien particulière.

Hautefeuille la décrit ainsi : « Sur un fond généralement gris se dessine, avec plus ou moins de netteté, un semis de grains irrégulièrement arrondis, de dimensions variables, mais toujours petits : 1 à 3 millimètres de diamètre. Leurs bords sont assez flous et ces fines taches se distinguent souvent assez mal des voisines, comme si plusieurs granulations, à des profondeurs variables et selon des axes plus ou moins décentrés, se projetaient sur la plaque. »

Les deux plages pulmonaires n'ont pas la clarté qu'elles ont dans la granulie aiguë (fig. 9 et 10). « Le contraste des images costales est moins apparent, les espaces intercostaux sont flous et voilés. » (Bezançon, Braun et Duhamel.)

De fines opacités s'y voient, et en nombre si considérable, qu'elles arrivent à se toucher et à confluer (Burnand et Sayé); mais « l'élément ponctué... ne constitue pas une anomalie isolée » (Bezançon, Braun et Duhamel); il n'est pas seul à altérer la transparence des plages pulmonaires. MM. Burnand et Sayé ont déjà insisté, dans leur premier mémoire, sur les opacités linéaires qui unissent les granulations, disposées souvent en éventail du hile à la périphérie. Hautefeuille attribue la diminution générale de transparence du parenchyme pulmonaire « peut-être à l'abondance de tissu fibreux, mais surtout au nombre si considérable des granulations, qu'il n'y a pour ainsi dire pas de point du cliché où ne se projettent quelques-unes d'entre elles ».

MM. Bezançon et Braun ont repris, dans la thèse de Duhamel et dans divers articles, l'étude de ces aspects radiologiques, « substratum de tuberculoses fibreuses hémoptoïques »; ils précisent la disposition et l'aspect de ces deux éléments : les images linéaires et les grains opaques, le dessin réticulé et le granité qui, examinés au négatoscope, se présentent ainsi :

Le dessin réticulé, sur le fond gris plus ou moins étendu des plages pulmonaires, constitue « des travées très fines, comme dessinées à la pointe d'un crayon. Certaines sont moins régulières et légèrement estompées. Souvent disposées en éventail, elles semblent rayonner du hile vers la périphérie. Elles sont entrecoupées par d'autres, obliques ou verticales, qui forment ainsi un quadrillage à mailles assez serrées, mais irrégulières. Ce réticulum rappelle celui que l'on voit sur toute radiographie instantanée normale, mais il est nettement exagéré et constitue une anomalie indéniable ».

Quant aux fines opacités qui constituent « l'aspect granité » (Hautefeuille) si caractéristique de ces images radiologiques, « elles se rassemblent, disent MM. Bezançon, Braun et Duhamel, en petits amas qui affectent assez exactement la forme corymbique ». « Leur taille est celle d'un petit grain de plomb; ils sont pour la plupart identiques; mais parfois cependant il en existe un ou plusieurs qui, jetés au hasard, tranchent au milieu des autres par leurs plus grandes dimensions. Certains sont circulaires, mais la plupart sont allongés en forme de folioles ou de massues. »

« Tous ont ce caractère d'être parfaitement limités; leur contour est net; ils se détachent franchement sur le fond légèrement voilé de la plage pulmonaire et souvent parcouru de travées. Celles-ci apparaissent plus ou moins dans l'intervalle des ponctuations; souvent même, elles sont accentuées et, dans les cas les plus nets, l'ensemble prend l'aspect d'un fin tamis parsemé de grains de sable. » (Fig. 10.)

Un caractère important de ces images granitées et réticulées des « granulies froides » est que, si elles sont parfois diffuses et occupent également les deux plages pulmonaires, elles peuvent prédominer d'un côté ou être unilatérales (fig. 11 et 12) ou inégalement réparties, plus abondantes souvent aux sommets ou aux hiles. Elles peuvent être localisées à une partie du parenchyme pulmonaire : elles ont de ce fait une topographie nettement lobaire. On peut les voir dissociées : granité d'un côté, dessin réticulé isolé de l'autre (fig. 11).

MM. Bezançon, Braun et Duhamel insistent sur les renseignements que peut fournir la *radioscopie* dans ces formes de tuberculose fibreuse. Certes, des opacités volumineuses, des cavernules (Hautefeuille) peuvent se voir, témoins d'évolutions caséeuses anciennes importantes. La radioscopie, comme le cliché, peut montrer des modifications qui sont l'apanage des formes fibreuses : un certain degré de scoliose, des déformations de la coupole diaphragmatique, une légère inclinaison costale, une attraction massive ou une déformation de l'ombre cardio-vasculaire, un « syndrome radiologique de rétraction », en somme, plus ou moins net, avec tous les caractères que la thèse de Jacques Destouches, inspirée par M. Bezançon, a précisés (fig. 9).

De telles images radiologiques sont-elles absolument caractéristiques des tuberculoses miliaires fibreuses ? Nous ne nous arrêterons pas à l'erreur grossière qui consisterait à prendre une ossification des cartilages costaux à « forme nodulaire » (Bezançon, A. Jacquelin et Tribout) pour une granulie localisée.

MM. Macaigne et Nicaud ont publié un cas de sclérose nodulaire du poumon dont l'aspect radiologique réalisait exactement celui des « granulies froides »; ni les examens histologiques, ni les recherches bactério-

logiques n'ont permis de rattacher ces lésions à la tuberculose. Nous avons vu persister une image radiologique de granité localisé longtemps après la guérison clinique d'un foyer de broncho-pneumonie grippale indiscutable.

Chez les cardiaques, chez les malades qui présentent le syndrome d'hypertension pulmonaire identifié par MM. Laubry, Chaperon et Thomas, ou même dans d'autres circonstances, il peut exister une accentuation considérable du dessin de la trame broncho-vasculaire. Les entrecroisements vasculaires ou d'autres phénomènes congestifs peuvent réaliser un aspect très difficile à distinguer de certaines granulies. Certes, il est transitoire et la distinction est souvent possible. Nous croyons cependant devoir insister sur la réserve avec laquelle on doit interpréter de telles images, et les radiographies des « granulies froides ».

M. Cardis décrit « l'aspect radiologique micronodulaire de l'essaimage hémoptoïque », qu'il a vu se constituer après des hémoptysies; cet aspect se rapproche beaucoup de celui dont MM. Bezançon, Braun et Duhamel ont fait le « substratum de certaines tuberculoses fibreuses hémoptoïques », et qui lui-même est identique à l'image radiologique des « granulies froides ». Tout ceci montre assez que des films analogues peuvent être interprétés différemment tant que des constatations anatomiques ne sont pas venues apporter de précisions suffisantes.

Assmann décrivait une « tuberculose péribronchique disséminée ». L'aspect radiologique en est aussi exactement le même que celui des « granulies froides »; le nom qu'a donné Assmann à ces images traduit l'explication pathogénique qu'il voulait en faire. Hautefeuille, dans sa thèse, insiste longuement sur le diagnostic du dessin réticulé avec les images en « nid d'abeille » décrites par Mantoux et Maingot, qui sont l'expression radiologique de cavernes juxtaposées. Il établit des différences radiographiques entre les granulies aiguës et les « granulies chroniques », entre ces dernières et la « tuberculose chronique finement nodulaire », « tuberculose miliaire proprement dite »...

Toutes ces distinctions ne peuvent être faites sans risques d'erreurs que si le cliché est un moyen de diagnostic extrêmement précis.

*
**

Or, l'image radiographique est-elle un témoin fidèle du type histologique des lésions ?

Jusqu'à quel point l'examen radiologique est-il, suivant l'expression de M. Rist, « une autopsie sur le vivant » ?

Telles sont les questions auxquelles tous les phtisiologues voudraient

répondre de manière précise. Le plus grand effort dans ce sens a été tenté en Allemagne, par MM. E. Graef et Küpferle. Dans un admirable atlas où sont juxtaposées des reproductions de clichés radiographiques faits peu de temps avant la mort et des coupes macroscopiques du thorax, ces auteurs ont voulu montrer que ceux-là sont l'exacte traduction de celles-ci ; c'était d'ailleurs, par une application radiologique, la justification de la classification anatomique de la tuberculose d'Aschoff-Nicol.

De nombreuses figures ont trait, dans cet atlas, à la « tuberculose miliaire » qui nous occupe. Graef et Küpferle décrivent du nodule miliaire plusieurs aspects :

— l'ombre « délavée », à centre sombre, à bords flous, débordant sur ceux des opacités voisines. Elle est produite par un nodule caséeux, entouré d'exsudation alvéolaire. Elle est réalisée sur la figure 4.

— l'ombre plus petite, plus claire, mais à bords particulièrement nets (fig. 2). Elle correspond à un nodule tuberculeux enkysté.

L'exagération et la diffusion du voile périnodulaire constitue « le nuage de lait dans le thé » (fig. 5 et 6).

L'accentuation des caractères du second aspect réalise, en somme, le granité sombre des « granulies chroniques ».

Graef et Küpferle soulignent l'intérêt pronostique et thérapeutique de la distinction de telles images radiologiques qui, pour eux, sont l'exacte reproduction des lésions.

Est-ce absolument certain ? Les conclusions de Graef et Küpferle, de Cardis et de beaucoup d'autres auteurs doivent-elles être acceptées sans réserves ?

MM. Bezançon et Braun ont tenté, dès 1922, « l'étude comparée radiologique et anatomo-pathologique des poumons tuberculeux portant sur des pièces anatomiques ». Les résultats de leurs recherches, faites avec M. Tribout, sont consignés dans la thèse de leur élève Vérin; ils engagent à une prudente réserve.

Certes, la radiographie peut donner des renseignements précieux :

Le contour net que présentent les grains opaques dans les granulies témoigne bien de la limitation des petits foyers tuberculeux.

Leur contour polycyclique, leur groupement corymbique ou leur forme non exactement arrondie, mais en massue, témoigne de leur siège lobulaire.

Le dessin réticulé permet d'affirmer qu'il s'agit d'une inflammation périlobulaire (et M. Sergent a récemment insisté sur ce fait), d'une réaction de la trame conjonctivo-vasculaire du poumon ; s'il est immuable et permanent, on peut seulement supposer qu'il s'agit d'une organisation fibreuse et non d'une réaction congestive, ces deux processus s'engendrant d'ailleurs l'un l'autre et pouvant coexister.

Quant à l'opacité plus ou moins grande du granité, elle traduit à son moindre degré l'exsudation simple, les réactions alvéolaires catarrhales; très marquée, elle est l'expression de la caséification ou d'une sclérose intense avec parfois même calcification.

Certes, comme le dit Potez, « une lésion déterminée produit bien une image particulière ». Mais il est fort difficile de faire une synthèse, de prévoir les lésions histologiques que l'on trouvera sur le cadavre.

Ulrici, cité par Giraud et Sédad, a contrôlé, sur des cas personnels, les assertions de Graef et Küpferle; il a pu vérifier par des examens histologiques l'exactitude de la plupart des diagnostics radiologiques portés chez cent cinquante malades atteints de diverses formes de tuberculose. D'autres auteurs ont obtenu des résultats analogues.

Dans l'interprétation radiologique des lésions miliaires du poumon, il faut, nous semble-t-il, se garder des conclusions formelles. Les images des « granulies froides » ne sont pas constamment semblables à elles-mêmes. On ne peut conclure des divers aspects rencontrés aux lésions que l'on trouvera à l'autopsie. Comme le fait remarquer M. Bezançon, des remaniements secondaires ou des lésions miliaires nouvelles peuvent survenir, précédant de peu la mort ; c'est ce que l'étude anatomo-clinique de l'un de nos cas (obs. XXIV) montre bien.

Il en est de même des « granulies » aiguës; leurs aspects radiologiques ne sont pas, loin de là, immuables. Ceci explique que, dans certaines de nos observations (obs. XV, par exemple), les lésions histologiques répondissent si peu au cliché fait plusieurs jours avant la mort ; ceci explique aussi que tous les intermédiaires puissent s'observer entre les quatre types principaux représentés par les figures 2, 4, 6.

La radiographie saisit un moment évolutif de la lésion : suivant la rapidité des modifications de celle-ci, suivant le temps qui sépare la mort de la prise du cliché, la concordance sera plus ou moins grande. Parce que ce temps est considérablement réduit, elle paraît presque absolue dans l'atlas de Graef et Küpferle.

Quant à vouloir, comme Dunham et Stavlem, comme Haudek et d'autres auteurs encore, conclure de l'aspect radiologique du grain miliaire lui-même à sa pathogénie, à la voie d'apport du virus tuberculeux qui l'a engendré, c'est penser que l'origine et le siège de la lésion interviennent seuls dans le déterminisme de son image radiographique, c'est croire que celle-ci est immuable dans le temps.

L'étude radiologique des « granulies » nous montre déjà combien une telle tentative de classification pathogénique des lésions miliaires du poumon serait illusoire.

L'étude anatomique nous montrera qu'elle serait peu en rapport avec la réalité des faits.

DOCUMENTS RADIOGRAPHIQUES

EXPLICATION DE LA PLANCHE I

Granulie aiguë chez un enfant de sept ans (obs. XXI). *Histologiquement : forme mixte à prédominance folliculaire. — Radiographie faite dix jours avant la mort.*

Fig. 1. — Dissémination totale, proportionnelle de grains opaques à peu près tous semblables. Le contour du hile droit est empâté par des opacités vaguement arrondies.

Fig. 2. — Les nodules, examinés de près, apparaissent très fins, bien arrondis, de contour net.

Fig. 1

Fig. 2

EXPLICATION DE LA PLANCHE II

Granulie aiguë chez une jeune fille de quatorze ans (obs. XXIII). *Histologiquement : forme mixte ; nodules exsudatifs et folliculaires. — Radiographie faite vingt jours avant la mort.*

Fig. 3. — Dissémination totale, bilatérale, proportionnelle de nodules opaques, très nettement visibles.

Fig. 4. — Les opacités apparaissent de taille inégale. Les plus volumineuses, très sombres, ne sont pas exactement arrondies et sont « délavées ».

Fig. 3

Fig. 4

EXPLICATION DE LA PLANCHE III

Granulie subaiguë chez une femme de vingt-neuf ans (obs. XV). *Forme folliculaire. — Radiographie faite treize jours avant la mort.*

Fig. 5. — Obscurité bilatérale, diffuse, mais présentant un aspect sablonneux.

Fig. 6. — Un examen détaillé permet de voir que cet aspect est réalisé par une multitude de petits grains juxtaposés.

FIG. 5

FIG. 6

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

Granulie aiguë chez un homme de vingt-sept ans (obs. XI). *Forme exsudative. — Cliché pris sept jours avant la mort.*

Fig. 7. — Plages pulmonaires voilées dans l'ensemble, sans image de granité bien net. Opacité arrondie de la base gauche reliée à une ombre hilaire volumineuse par une traînée opaque.

Fig. 8. — Détails de cette image « en haltère ». Grains opaques disséminés entre l'aspect de la base et l'opacité hilaire.

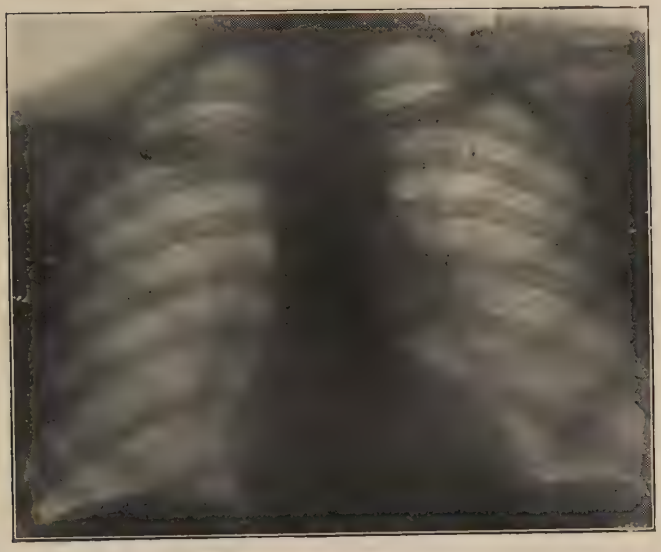


Fig. 7

Fig. 8

EXPLICATION DE LA PLANCHE V

Granulie froide et chronique chez un homme de vingt-cinq ans.

Fig. 9. — Aspect d'ensemble des deux plages pulmonaires qui sont voilées. Les ombres hilaires sont noyées dans une ombre diffuse. Intégrité relative des deux bases. Irrégularité des coupoles diaphragmatiques. Légère attraction partielle du cœur à droite.

Fig. 10. — Le voile diffus est constitué par un granité extrêmement fin et très abondant. Des opacités linéaires forment, en certains points, de véritables réseaux (partie interne et supérieure de la figure).

Fig. 9

Fig. 10

EXPLICATION DE LA PLANCHE VI

Granulie froide et chronique (obs. non publiée).

Fig. 11 et 12. — Dans la plage pulmonaire droite, plus obscure dans l'ensemble que la gauche, sont disséminés une multitude de petits grains opaques, que la figure 12 montre associés à un dessin réticulé. La plage pulmonaire gauche, plus claire, est seulement occupée par des opacités linéaires disposées en réseau.

Fig. 11

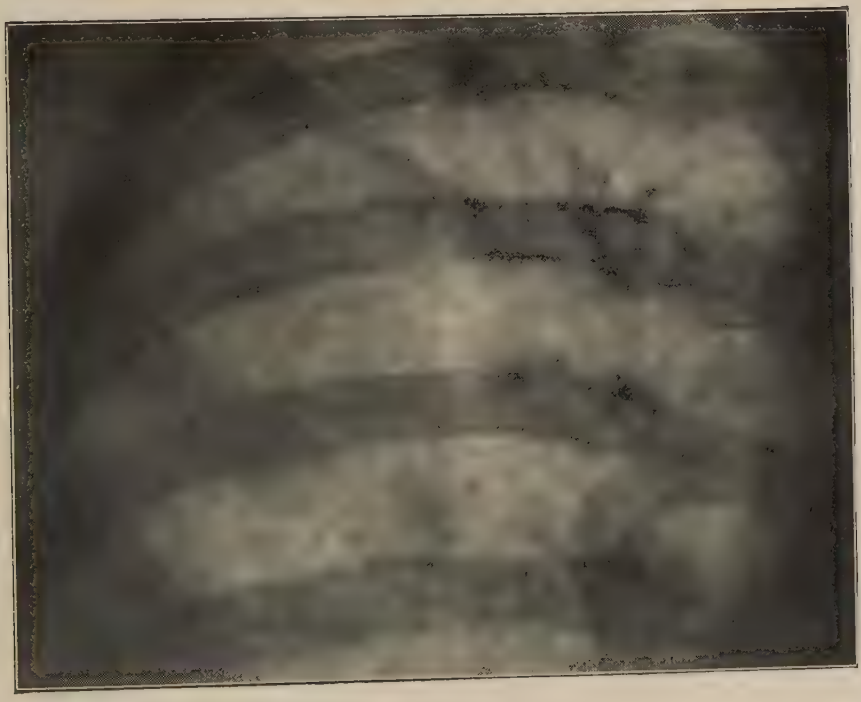


Fig. 12

ÉTUDE ANATOMIQUE

I. — ASPECT MACROSCOPIQUE DES LÉSIONS

Les poumons, une fois extirpés de la cage thoracique, présentent souvent, avant toute incision de leur parenchyme, une coloration rouge violacée diffuse, d'intensité variable d'ailleurs suivant les cas, totale, toute différente de la rougeur vineuse localisée aux bases de tous les poumons cadavériques.

L'examen de la surface des organes peut déjà permettre d'apercevoir çà et là quelques points blanchâtres, ou jaunâtres, ou gris transparents, qui font très légèrement saillie sous le feuillet viscéral de la séreuse pleurale. Examinés à la loupe, ces nodules miliaires sous-pleuraux apparaissent fort souvent (obs. V, XVIII, XXIV) entourés d'un fin réseau vasculaire qui semble rayonner autour d'eux sur une zone qui ne dépasse guère 1 à 2 millimètres de large. Ils ne sont guère nombreux à la surface des poumons ; c'est tout au plus si l'on peut en compter une quarantaine. Ils sont beaucoup plus abondants sous la plèvre diaphragmatique et dans les scissures: le seul examen de celles-ci permet le plus souvent d'emblée le diagnostic de tuberculose miliaire.

Dès que l'on a pratiqué une coupe vertico-sagittale du poumon, l'aspect réalisé est véritablement caractéristique. Le parenchyme pulmonaire apparaît tout entier criblé de fins nodules (fig. 13) ; il « neige du tubercule », disait Jaccoud. La dissémination de ces nodules « analogues à la grêle » (Cruveilhier) et leur petitesse frappe tout d'abord, qu'elle soit généralisée ou localisée, qu'elle soit très abondante (fig. 13), ou discrète (fig. 14), qu'elle constitue, à l'examen des poumons, la lésion exclusive, ou simplement dominante, ou accessoire, à côté d'altérations beaucoup plus volumineuses.

Chaque élément, quel que soit son aspect, sa coloration, son contour et sa consistance, qu'il soit à peine visible ou nettement distinct dans le parenchyme pulmonaire, constitue le nodule miliaire.

Un examen attentif permet-il de trouver en chacune des variétés de ce nodule des caractères qui permettent d'en faire une classification ?

Or, il n'est pas nécessaire de prolonger longtemps son investigation pour constater qu'il existe d'un cas à l'autre des différences souvent considérables.

Fig. 13 (1). — *Semis de granulations dans un parenchyme pulmonaire par ailleurs à peu près sain.*

Les grains miliaires sont ici nettement visibles, fort petits, disséminés sans apparente topographie. Ils apparaissent un peu plus volumineux et plus nombreux à la partie antérieure du lobe supérieur (à gauche sur la figure) (obs. XXI). Syndrome typhoïde d'évolution aiguë chez un enfant. Type histologique des lésions : mixte, avec prédominance de nodules folliculaires.

1° TUBERCULES MILIAIRES

« Petits grains gris, demi-transparents, quelquefois même presque diaphanes et incolores, d'une consistance un peu moindre que celle du cartilage, leur grosseur varie depuis celle d'un grain de millet jusqu'à

(1) Toutes les photographies et microphotographies reproduites dans cet ouvrage ont été faites au *Laboratoire de photographie de l'Institut du Cancer.*

celle d'un grain de chènevis ; leur forme, obronde au premier coup d'œil, est moins régulière quand on les examine de près ou à la loupe. » (Laennec.) Un point « d'un blanc jaunâtre et opaque » centre chacun de ces nodules et, « gagnant du centre à la périphérie, envahit la totalité du

Fig. 14. — *Nodules miliaires disséminés, en nombre relativement petit, dans un poumon « anthracosique » et scléreux. Ils sont tous semblables, arrondis, isolés* (obs. XVI).

Syndrome typhoïde aigu. Type histologique : exsudatif et intermédiaire.

tubercule à mesure qu'il grossit ». Si bien que les tubercules miliaires peuvent apparaître partiellement caséifiés, ou caséifiés en totalité.

Beaucoup plus que cet aspect même, les rapports du nodule avec ceux qui l'avoisinent sont caractéristiques. Les tubercules miliaires, à la différence des granulations, « se réunissent par groupes » (Laennec). Cruveilhier donnait ce groupement comme le seul caractère constant qui

permette vraiment de distinguer les granulations des tubercules (« granulations miliaires groupées, ou tubercules »). Maurice Letulle et M. Bezançon ont fait les mêmes constatations : ce sont « des amas de petits nodules irréguliers de forme, opaques, jaune blanchâtre, et souvent disposés par séries de trois ou quatre, en forme de fleur, en « corymbes » ; ils paraissent parfois appendus à un pédicule broncho-vasculaire.

Bien isolés souvent les uns des autres, dans chaque groupe, les nodules miliaires vont bientôt confluer ; mais, alors qu'ils sont déjà intimement unis, l'on distingue cependant très bien encore « les petits points jaunes indicateurs des centres de chaque tubercule isolé » (Laennec). Ailleurs, une caséification totale a réuni et fondu dans une même masse les nodules primitivement bien séparés les uns des autres; son contour polycyclique, très net à la coupe, permet aisément d'en deviner le mode de formation. Elle est alors très souvent centrée par une petite cavité minuscule, vestige sans doute d'une bronchiole caséifiée.

Ces tubercules miliaires sont eux-mêmes — et Letulle et M. Bezançon insistent sur ce fait — situés dans une zone plus ou moins large de densification, de splénisation pulmonaire, qui peut subir à son tour la caséification. C'est ainsi que les tubercules, reconnaissables cependant à leur couleur jaune blanchâtre plus nette, plus franche, peuvent être noyés dans une véritable zone d'infiltration « grise » ou « gélatiniforme ». La figure 16 précise suffisamment tous ces caractères.

Ce sont de tels aspects qui faisaient dire à Laennec que l'infiltration résultait de la conglomération des tubercules, et inversement, à Pidoux, que les tubercules se formaient au milieu de la dégénérescence caséeuse.

Si l'on veut résumer les caractères du « tubercule miliaire » pour l'opposer à la granulation », on retiendra surtout: qu'il est d'un volume, toutes proportions gardées, relativement volumineux, qu'il est toujours nettement caséifié, en totalité ou en partie, qu'il est peu résistant au toucher, qu'enfin il fait partie d'un groupement, centré par une bronchiole, qui subit souvent une caséification massive.

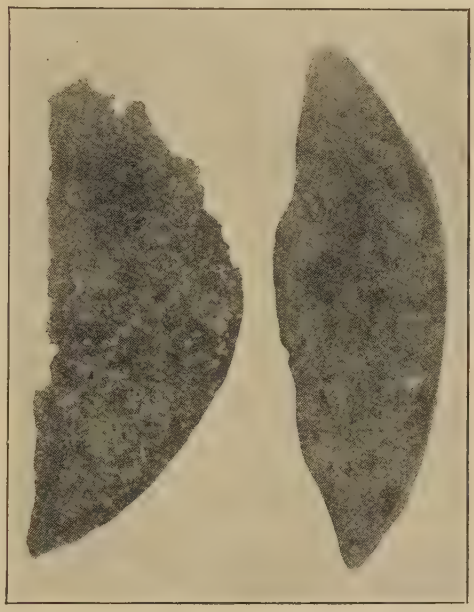
2° *GRANULATIONS TUBERCULEUSES*

Les caractères des granulations s'opposent point pour point à ceux des tubercules miliaires.

Baillie, cité par Jaccoud, découvrit le premier ces grains ou nodosités tellement petites « qu'on ne peut les comparer qu'à la tête des plus petites épingles », et pensa qu'elles étaient situées « dans la substance cellu-

leuse qui unit les vésicules aériennes du poumon ». Les études que Bayle, puis Laennec ont faites des granulations apparaissent aujourd'hui si complètes, si précises et si justes, que rien ne semble devoir être ajouté aux descriptions de ces deux illustres observateurs.

Comme l'avait constaté Baillie, les granulations sont souvent extrêmement petites (fig. 15, *B*), si fines qu'on ne peut guère les voir que sous un éclairage favorable ou à la loupe. Il n'est guère possible, alors, de les



A B

Fig. 15.

Deux aspects des nodules miliaires.

En *A*. — Nodules bien visibles, saillants, nettement perceptibles au toucher, disposés ici en parenchyme sain (obs. XXIII).

Type histologique : mixte avec prédominance de nodules folliculaires.

En *B*. — Nodules extrêmement petits, à la limite de la visibilité, très nombreux, impossibles à distinguer par le toucher du parenchyme avoisinant, qui est splénisé (obs. XIX).

Syndrome typhoïde, puis asphyxique. Type histologique : exsudatif pur.

distinguer, au toucher, du parenchyme avoisinant ; le doigt ne perçoit nul granité, nulle résistance et n'apprécie que l'élasticité et la fine crépitation du tissu pulmonaire. Ce sont là les éléments que Letulle et M. Bezançon appellent les granulations « très fines, submiliaires », analogues à celles que l'on observe sur le péritoine ou sur la pie-mère.

Bien souvent, les granulations sont plus volumineuses, ont à peu près la taille d'un grain de millet (fig. 15, *A*); c'est dans ces cas qu'il est assez difficile de les différencier des « tubercules miliaires ». Elles ont, néanmoins certains caractères qui leur sont propres.

« Leur forme est exactement arrondie ou ovoïde »; elles sont « quelquefois incolores et tout à fait diaphanes, d'autres fois grises et seulement

demi-transparentes » (Laennec) ; elles sont aussi, souvent, centrées par un « point jaune et opaque au centre », ou « par un petit amas grisâtre ou ardoisé, anthracosique » (Letulle et Bezançon).

Elles sont nettement isolées les unes des autres, bien que « disséminées en quantité innombrable, sans qu'on en trouve pourtant plusieurs réunies en groupe » (Laennec). Il arrive cependant qu'elles forment, « par leur multitude dans certains points et leur rapprochement, des masses ou noyaux fermes » (Laennec). Mais, à la différence des tubercules miliaires, les « granulations », ne confluent pas; elles apparaissent toujours « isolées et séparées par un tissu cellulaire tout à fait sain ou légèrement infiltré de sérosité » (Laennec).

Le caractère majeur de ces granulations, en effet, est leur siège en tissu sain (l'on peut, à la loupe, deviner entre elles la dentelle alvéolaire) (obs. XVIII), sans aucun groupement et sans aucune topographie.

Elles sont saillantes à la surface du parenchyme pulmonaire. Le doigt qui palpe celui-ci les sent enchâssées dans les tissus avoisinants, comme de petits grains assez durs, parfaitement perceptibles même sous la plèvre.

Telle est la description que donne Laennec des « granulations miliaires ». Il voyait en elles de futurs tubercules, en se basant sur le point jaune et opaque qui centre la granulation, « indice non équivoque, dit-il, du commencement de leur transformation en tubercules jaune cru ».

3° GRANULATIONS GRISES DE BAYLE

Ce faisant, Laennec redresse ce qu'il appelle « l'erreur de Bayle ».

Or, Bayle décrit ainsi les granulations :

« Transparentes, luisantes », très saillantes sur les coupes du poumon, lenticulaires, semblables à de petits grains de grêle, « elles paraissent de nature et de consistance cartilagineuse ; leur volume varie depuis la grosseur d'un grain de millet jusqu'à celle d'un grain de blé ; elles ne sont jamais opaques et ne se fondent pas. Ces divers caractères les distinguent parfaitement des tubercules miliaires, *qui ont le même volume*, mais qui sont toujours blancs ou opaques et qui finissent par se fondre en totalité ».

Ces « granulations » décrites par Bayle sont telles qu'elles nous sont apparues à l'état pur dans une de nos observations (XVIII), en grande quantité dans une autre (obs. XXIV), et en petit nombre dans divers autres cas. Leur consistance est remarquablement dure; elles donnent au doigt la sensation de grains de plomb. Le couteau qui attaque le parenchyme pulmonaire fait, à leur contact, un bruit spécial. Elles ont, en outre, un

« aspect gris clair, perlé, transparent » (VIRCHOW) qui permet de les reconnaître.

Qui ne verrait, entre la description de BAYLE et celle de LAENNEC, une opposition flagrante ? Celle-ci ne tient pas à un manque d'observation, mais, de la part de LAENNEC, à une erreur d'interprétation dont nous avons expliqué plus haut les motifs (1). Si LAENNEC trouvait — et avec raison — toutes les transitions entre la « granulation miliaire » et les tubercules « jaunes et opaques », il n'attachait nulle importance à la dureté particulière de « ces petits grains très saillants », durs comme du cartilage, qu'avait décrits BAYLE.

***

Ceci n'est qu'un point d'histoire que nous n'aurions pas cherché à préciser ici si nous n'y voyions la cause de toutes les discussions qui ont eu lieu depuis un siècle à propos de l'identification et de la nomenclature des nodules miliaires et si nous ne trouvions, dans le désaccord qui existait entre BAYLE et LAENNEC, un argument en faveur de cette thèse que tous les intermédiaires sont possibles entre les nodules miliaires les plus limités, les plus durs, les plus petits aussi, et les formations caséifiées en totalité. LAENNEC voyait la caséification gagner « du centre à la périphérie » jusqu'à former un tubercule. Nous pourrions, par la seule observation macroscopique, deviner un processus inverse.

Certes, il existe une évidente différence entre les nodules caséeux, groupés en corymbe autour d'une bronchiole et les « granulations » arrondies, translucides, extrêmement petites, isolées, ou du moins disposées sans ordre apparent ; mais il est bien souvent fort difficile de donner une étiquette précise à la lésion miliaire. (Ceci n'explique-t-il pas la diversité des opinions émises, au siècle dernier, sur la nature et le mode de formation des « tubercules », dont la « granulation miliaire » de LAENNEC représentait pour VIRCHOW la forme la plus jeune).

L'on peut voir des nodules parfaitement isolés, parfaitement arrondis, mais caséifiés, en petit nombre dans un parenchyme pulmonaire par ailleurs sain (fig. 14) ; et, parmi les nodules que l'absence de groupement, que le contour net et arrondi, que l'absence de caséification centrale peut faire qualifier de « granulations », il existe des différences d'aspect considérables (fig. 15, *A* et *B*).

Dans toute lésion miliaire du poumon, il est, à notre avis, deux faits seulement dont il faut apprécier l'existence et l'importance relative : la

(1) Voir chapitre de l'*Historique*, page 5.

caséification d'une part, *la consistance* et *la netteté du contour* d'autre part.

Il existe des nodules grisâtres et opalins, extrêmement petits (fig. 15, *B*), mais à contour peu précis, non caséifiés et à peine perceptibles au toucher, tant leur consistance se rapproche de celle du parenchyme avoisinant.

Il en est d'autres qui sont pareillement dépourvus de toute dureté, mais nettement caséeux (fig. 17).

On peut voir enfin des nodules durs et résistants, à des degrés variables, centrés — et seulement centrés — ou non par un point caséeux (fig. 15, *A*; fig. 13).

Il est, certes, parfois difficile d'apprécier les caractères ci-dessus, et surtout la consistance des nodules, qui n'est que relative et dépend de l'état du parenchyme avoisinant ; il est ici encore des cas extrêmes et de nombreux intermédiaires. Mais il nous semble qu'à vouloir chercher aux lésions miliaires des particularités morphologiques capables de faire prévoir leur aspect histologique, on ne saurait mieux trouver que celles que nous indiquons et leurs réciproques variations. C'est sur elles que se basent actuellement certains auteurs, en Allemagne, pour différencier, avec Aschoff, les divers foyers miliaires.

GROUPEMENT ET TOPOGRAPHIE DES NODULES MILIAIRES

Il est à coup sûr des cas où les nodules tuberculeux sont tous semblables les uns aux autres, où la dissémination est uniforme.

Il en est ainsi dans une de nos observations (XIX), où les lésions sont extrêmement fines, mais assez mal limitées et dépourvues de toute dureté (fig. 15, *B*); dans un autre cas (XXII) où nous avons trouvé une dissémination totale de nodules parfaitement perceptibles au doigt, de contour net, mais à centre très nettement caséeux; au cours d'une autopsie (obs. XVIII), nous avons pu constater une égale dissémination de petits grains extrêmement durs, criant sous le couteau, pour la plupart dépourvus de centre opaque.

Mais, le plus souvent, les nodules miliaires ne sont pas tous semblables pour un cas donné. Ils présentent une morphologie différente suivant les points considérés. La différence d'aspect est parfois à peine sensible, mais néanmoins indiscutable (obs. XXI; fig. 13). Dans l'immense majorité des cas, elle est évidente.

Les nodules miliaires d'un poumon peuvent être volumineux, mal limités et dépourvus de dureté, alors que ceux de l'autre poumon sont durs et nettement arrondis (obs. XXV).

C'est le plus souvent une topographie lobaire que présentent les nodules, sous leurs divers aspects. Laennec voyait dans l'association dans un même poumon de granulations et de tubercules la preuve manifeste que

Fig. 16. — *Association, dans un même fragment de poumon, de lésions très différentes.*

Au milieu de la figure, gros nodules caséeux, excavés ou groupés en corymbe, noyés dans une zone d' « infiltration grise « diffuse. En haut et à gauche, aspect « en mie de pain » résultant de l'excavation de nodules plus volumineux encore. En bas, en haut et à droite, nodules beaucoup plus petits, parfois tout à fait isolés et arrondis.

Les nodules les plus volumineux se sont montrés histologiquement souvent du type folliculaire ; les plus petits sont du type exsudatif (obs. IV).

Syndrome asphyxique aigu secondaire.

ceux-ci résultent de l'accroissement et de la conglomération de celles-là. Louis, Buhl, Grancher ont bien constaté de tels faits, qu'ils interprétaient d'ailleurs différemment.

La variation de l'aspect des nodules miliaires d'un lobe à l'autre nous paraît extrêmement fréquente; nous l'avons constatée dans la plupart de nos observations ; elle est particulièrement nette dans l'une d'elles (obs. XIII).

L'intrication est plus grande encore parfois; chez un même malade, dans un même poumon, dans un même lobe, peuvent coexister toutes les formes habituelles des nodules miliaires, depuis les gros tubercules caséeux agminés, centrés par une petite excavation, jusqu'aux formations

FIG. 17.

Nodules miliaires lymphogènes.

En haut se voient quelques nodules disposés autour d'un axe broncho-vasculaire volumineux ; à droite, grains caséeux disposés en chapelet le long d'un petit vaisseau ; quelques « granulations » arrondies, isolées, siègent en plein parenchyme (obs. XI).

Syndrome typhoïde aigu. Type histologique : exsudatif pur.

les plus fines, depuis les granulations les plus dures jusqu'aux plus difficiles à sentir au toucher. La figure 16 (obs. IV) rend suffisamment compte du polymorphisme des lésions et de la juxtaposition des lésions macroscopiquement les plus différentes.

Nous avons retrouvé un tel aspect dans plusieurs des cas que nous avons étudiés (VIII, XXIV); HAUTEFEUILLE l'a observé dans l'observation I de sa thèse sur les « granulies froides » ; TRÉMOLIÈRES et MOUSSOIR dans un cas de « granulie froide subaiguë ».

Un tel polymorphisme des lésions miliaires, la coexistence très fréquente de leurs divers aspects semblent, à première vue, devoir faire abandonner toute tentative de classification schématique des nodules. Une

identification de types anatomiques particuliers, une séparation nette entre des « granulies » à granulations et des « tuberculoses miliaires » nous paraît, d'ores et déjà, impossible.

*
**

Peut-on, au moins, *du siège des nodules par rapport aux pédicules broncho-vasculaires*, essayer de tirer un argument quelconque en faveur de leur mode de formation, de leur forme histologique et surtout de la voie qu'a suivie le bacille de Koch pour leur donner naissance ? Laennec voyait, sans en tirer d'ailleurs de conclusions pathogéniques, les tubercules miliaires groupés autour d'une petite bronche. MM. Letulle et Bezançon ont repris, dans ces dernières années, l'étude du groupement corymbique péribronchiolaire dont ils pensaient qu'il est d'origine aérienne, et l'opposaient aux lésions miliaires disséminées sans ordre et sans topographie aucune, sinon périvasculaire.

Si le groupement exclusivement péribronchique des nodules, tel qu'on l'observe à l'autopsie des malades morts de tuberculose pulmonaire chronique, pouvait permettre de supposer que l'apport des bacilles s'est fait par voie bronchique, cette déduction ne saurait être formelle sans risques d'erreur.

La figure 17 rend compte, bien qu'assez imparfaitement, de l'aspect d'un groupement péribronchique tel qu'il peut se présenter; mais elle montre aussi une série de fins nodules, caséeux et non caséeux, disposés en chapelet, constituant, à n'en pas douter une traînée de lymphangite nodulaire tuberculeuse, ici particulièrement nette, dont nous avons pu retrouver maintes fois (obs. VII, obs. XIII) des exemples.

Certains aspects plaident peut-être en faveur de l'origine bronchogène des nodules. D'autres témoignent d'un processus de lymphangite; il est aussi parfois possible de penser à l'origine vasculaire des lésions devant l'extrême diffusion des « granulations », lorsqu'il s'en trouve surtout au voisinage immédiat des vaisseaux (M. Letulle). Mais on ne peut conclure de façon formelle, car le mécanisme de la production des lésions miliaires est souvent complexe; l'étude histologique des lésions comme leur reproduction expérimentale permet de s'en rendre compte aisément.

LÉSIONS ASSOCIÉES DU PARENCHYME PULMONAIRE ET DE LA PLÈVRE

I. — Aspect d'ensemble du parenchyme pulmonaire.

1° Dans la plupart des cas, les nodules miliaires siègent en parenchyme à peu près sain ; les poumons ont gardé une consistance quasi normale. Entre les « granulations » peut se deviner, à la loupe, la fine dentelle alvéolaire, au milieu de laquelle les granulations apparaissent vraiment comme « siégeant dans le tissu cellulaire situé entre les vésicules aériennes » (Baillie), légèrement saillantes et nettement arrondies. Le tissu pulmonaire est tout au plus, dans la plupart des cas, légèrement congestionné ; des fragments que l'on en jette dans l'eau surnagent comme des fragments de poumon normal.

2° Dans d'autres cas, au contraire, les deux poumons, une fois extirpés, apparaissent lourds, tuméfiés, rouge vif. Des bulles d'emphysème se voient à leur surface, dessinant une mosaïque rose pâle sur le fond d'ensemble rouge violacé. La coupe détermine l'écoulement d'une grande quantité de sérosité sanguinolente. La consistance du parenchyme est modifiée. Elle est résistante ; le doigt qui palpe perçoit une fine crépitation bien différente de celle du parenchyme normal.

Cette splénisation peut être si dense que les fragments qui y sont prélevés ne surnagent pas. Elle peut être diffuse, étendue aux deux poumons (obs. I, IV, XIV, XIX); elle peut être aussi disposée en îlots circonscrits (obs. XXIII). Elle prédomine toujours aux lobes inférieurs. Elle n'avait pas laissé de frapper beaucoup d'auteurs; elle réalisait à leurs yeux une véritable pneumonie catarrhale, que certains considéraient comme témoin d'une affection associée à l'infection tuberculeuse. Hérard, Cornil et Hanot, bien que convaincus qu'elle pût être réalisée par le seul bacille de Koch, n'hésitaient pas à parler en sa présence de « granulie compliquée de broncho-pneumonie, de pneumonie ». Il a fallu les recherches expérimentales de Thaon, puis d'Auclair, de Bezançon et Braun, pour montrer que la splénisation n'est, au même titre que les nodules miliaires, qu'une réaction du parenchyme pulmonaire en présence du bacille tuberculeux.

3° La coupe des poumons révèle parfois les témoins d'une sclérose diffuse. Ce fait a été constaté par MM. Rist, Rolland, Jacob et Hautefeuille dans un cas de granulie froide; nous l'avons nous-même plusieurs fois observé. Le tissu fibreux se systématise le plus souvent, comme l'a

vu Assmann, et avec lui divers auteurs, autour des bronches et des vaisseaux. Il dessine aussi, entre les nodules, un réticulum à mailles plus ou moins serrées.

II. — Lésions de la plèvre.

Les deux plèvres sont le plus souvent libres d'adhérences. On y retrouve fort souvent, des deux côtés ou d'un seul côté seulement, une très petite quantité de liquide citrin, parfois (obs. XXV) un épanchement volumineux qui refoule le poumon contre le hile. L'abondance de cet épanchement, pas plus que sa présence, ne semblent réglées par l'abondance des granulations pleurales. Dans un cas (obs. XI), le feuillet viscéral de la séreuse était parsemé de nodules tuberculeux caséeux, extrêmement superficiels, saillants, unis les uns aux autres parfois par des traînées blanchâtres de lymphangite caséeuse : la cavité pleurale ne contenait que quelques gouttes de liquide citrin.

S'il existe des adhérences pleurales, comme dans l'observation V, elles sont témoins d'atteintes tuberculeuses antérieures du poumon.

III. — Lésions associées.

Leur étude, qui permet d'apprécier si la dissémination miliaire est primitive ou secondaire, donne les renseignements les plus variables.

Il est des cas (obs. IV, obs. V, obs. XII, obs. XVI) où les lésions pulmonaires sont fort importantes. De larges infiltrations, des cavernules, visibles au lobe supérieur le plus souvent, rendent immédiatement compte du caractère secondaire de l'éruption miliaire.

Bien plus souvent, les lésions sont moins évidentes; il faut faire dans les poumons plusieurs coupes parallèles pour trouver au sommet quelques tubercules ou une minuscule caverne. Il s'agit habituellement de tubercules enkystés autour desquels le parenchyme pulmonaire est rétracté ou de lésion purement fibreuse : état frisé du sommet (obs. XIV), aspect de pneumonie ardoisée (obs. XII).

Un cas un peu particulier est celui des nourrissons et de certains adultes (obs. XI) chez lesquels on peut mettre en évidence le chancre d'inoculation de Küss, le « Primär-Komplex » de Ghon. Celui-ci nous est apparu dans trois observations (VII, XXII et XI) avec une grande netteté, constitué par un foyer caséeux sous-pleural cunéiforme, entouré d'une zone congestive et par une adénopathie « similaire » caséeuse réunie à la lésion pulmonaire par une bande de congestion parenchymateuse ou par

une traînée de lymphangite. Chez l'enfant plus âgé, si le foyer pulmonaire manque parfois, on retrouve toujours une adénopathie trachéobronchique caséeuse.

Que la « granulie » ait semblé primitive ou secondaire cliniquement, l'examen anatomique des poumons permet, en somme, dans l'immense majorité des cas, de retrouver un foyer tuberculeux plus ou moins volumineux, témoin d'une infection bacillaire ancienne ou récente. Si l'examen des poumons restait négatif, c'est dans les autres viscères qu'on pourrait peut-être le retrouver (obs. XV).

Huebschmann et Arnold ont attaché une certaine importance à l'état de ces foyers tuberculeux pour tenter d'expliquer la variation des formes histologiques des nodules miliaires.

*
**

Les divers aspects des « granulations » étant précisés, comme l'état du parenchyme pulmonaire qui les environne et les lésions tuberculeuses qui les précèdent, est-il possible maintenant de faire une classification des nodules miliaires en trouvant à certains d'entre eux des caractères constants ?

L'aspect des lésions miliaires ne paraît, macroscopiquement, nullement conditionné par les lésions pulmonaires broncho-pneumoniques qui les précèdent parfois. Elles apparaissent aussi fines, aussi disséminées dans les granulies « secondaires » que dans les formes « primitives ». Nous avons vu, d'autre part, que tous les intermédiaires étaient possibles entre leurs divers aspects. Un seul fait nous semble cependant digne d'être retenu : c'est que les nodules entourés d'une large zone de splénisation sont le plus souvent extrêmement petits, grisâtres en totalité ou centrés par un minuscule point jaunâtre, dépourvus en tout cas de toute dureté (voir fig. 15, *B*; obs. I, XIV, XIX); les formations qui siègent en parenchyme sain semblent au contraire plus fréquemment bien limitées et parfois assez résistantes. Nous nous défendons de vouloir, sur ces constatations, établir une règle absolue ; trop de faits (obs. XXIV, obs. III) viennent s'opposer à un semblable essai de schématisation.

Il faut donc conclure qu'il est bien difficile de trouver, parmi les nodules miliaires, des types morphologiques constants.

L'uniformité des lésions paraît plus rare que leur diversité dans un même cas ; elle ne saurait, tant il existe d'intermédiaires entre les types extrêmes, être jamais considérée que comme l'effet de circonstances, sinon fortuites, comme le dit M. Rist, du moins rarement concordantes. Les divers schémas, macroscopiquement identifiés par Bayle, par Laennec,

ne mériteraient guère d'être conservés, avec les noms qui leur ont été primitivement donnés, que si chacun d'eux correspondait à une lésion histologique nettement déterminée et à un processus pathogénique particulier; nous verrons ultérieurement qu'il n'en est rien.

LÉSIONS DES DIFFÉRENTS VISCÈRES

L'autopsie des malades morts de « granulie », surtout de « granulie aiguë », révèle le plus généralement que la dissémination miliaire s'est faite dans les différents viscères au même titre que dans le poumon. Bien que l'examen de ces lésions sorte une peu du cadre de notre étude, il importe de les mentionner brièvement pour pouvoir préciser quelques faits indispensables à connaître lorsque l'on tente une synthèse anatomo-clinique des « granulies ».

L' « éruption granulique » peut être d'une diffusion considérable. De très fins nodules, grisâtres en totalité ou centrés par un minuscule point de caséification, peuvent se voir sur toutes les séreuses (péritoine, péricarde, méninges), dans tous les organes (intestin, cœur, surrénales...). Beaucoup plus habituellement, il n'existe guère de nodules miliaires nettement visibles que dans le foie, la rate, les reins, et sur les méninges.

La rate est, de tous les organes, le plus abondamment pourvu de lésions miliaires. Elles sont souvent si nombreuses, si serrées les unes contre les autres, si petites aussi, grisâtres, que le parenchyme peut, à la coupe, présenter un aspect grumeleux, en *gâteau de semoule*. Dans d'autres cas, les lésions tuberculeuses y apparaissent beaucoup plus volumineuses et présentent une teinte jaune cru ; leur ensemble réalise la rate *nougat* (obs. XI). On peut enfin voir (obs. IX) une zone de caséification cunéiforme à base corticale : c'est l'*infarctus granulique*, qui témoigne assez de l'origine sanguine de l'envahissement bacillaire. Le plus souvent, la « rate granulique » est volumineuse. Dans un cas (obs. XI), son poids atteignait 550 grammes.

Le foie est toujours, lui aussi, augmenté de volume; il est parfois congestionné et réalise même l'aspect « muscade ». Dans son parenchyme, atteint de façon constante de dégénérescence graisseuse, se voient de place en place des nodules tuberculeux. Lorsqu'ils sont un peu volumineux, ils sont, comme d'habitude, colorés par la bile. Le plus souvent, on voit çà et là, surtout à la surface de l'organe, des nodosités extrêmement fines; l'examen histologique que l'on pourra faire du parenchyme hépatique révèlera que la plupart des granulations sont passées inaper-

çues au cours de l'autopsie, tant elles sont petites et difficiles à discerner dans la teinte jaune sale diffuse de l'organe. Il ne faut donc pas, du seul examen macroscopique, conclure à l'absence de granulations dans le foie.

Dans les reins, les granulations, souvent très nombreuses, agminées par petits groupes, siègent presque toujours exclusivement dans la corticale; elles y sont en tout cas en nombre prédominant.

L'autopsie des *centres nerveux* mettra parfois en évidence, outre les exsudats périvasculaires rencontrés dans toute méningite tuberculeuse, de très fines granulations dans les scissures de Sylvius, sur les plexus choroïdes, au voisinage des vaisseaux de la base. Hérard et Cornil ont depuis longtemps insisté sur les artifices qu'il fallait employer pour les voir.

L'examen des viscères, au cours de l'autopsie, n'aura pas seulement pour but de préciser la disposition et la dissémination des lésions miliaires. Il peut permettre aussi, s'il n'existe pas dans les poumons de foyer tuberculeux capable d'expliquer la granulie, de trouver l'origine de celle-ci dans des adénopathies mésentériques caséeuses, dans une tuberculose rénale ulcéro-caséeuse (obs. XV), encéphale (obs. XII), etc...

La constatation de nodules miliaires en divers points de l'organisme autorise à affirmer que la dissémination s'est faite par voie sanguine. Il s'agit de granulie *généralisée.* Mais faut-il, pour donner ce qualificatif à la « maladie », que les lésions soient aussi nombreuses dans le foie, la rate, le rein qu'elles le sont dans le poumon ? C'est ce que paraît penser M. Jousset, lorsqu'il parle de « granulies pulmonaires » malgré les « granulations erratiques » de la rate ou du foie. Il nous semble, quant à nous, que la présence de granulations, même en quantité minime, dans la rate ou dans le foie, autorise formellement l'idée de généralisation. L'on ne peut parler de granulies exclusivement pulmonaires qu'après examen minutieux de tous les organes; c'est dire combien l'identification en est difficile. Dans un seul de nos cas (obs. IV), il nous a été impossible de trouver, même histologiquement, de lésions tuberculeuses ailleurs que dans les poumons; mais l'autopsie des centres nerveux n'a pas été faite et nous avons omis de rechercher les bacilles sur les coupes des organes qui nous sont apparus normaux.

Pas plus dans ce cas, d'ailleurs, que dans ceux où les lésions pulmonaires étaient considérables par rapport à celles des autres viscères, les nodules miliaires des poumons ne nous ont paru d'un type particulier, ne nous ont semblé macroscopiquement différents des formes rencontrées habituellement, par leur nombre, leur volume ou leur consistance.

II. — ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Il pourrait sembler nécessaire, pour rendre compréhensible, dans les temps actuels, la description histologique d'une lésion tuberculeuse du poumon, quelle qu'elle soit, de dresser la liste des diverses appellations qui ont servi à la désigner. Le défaut de clarté vient surtout de ce que celles-ci n'évoquent pas seulement des aspects histologiques, mais les processus pathogéniques qui les engendrent ; l'on pourrait, à ce point de vue, en dire autant des termes employés en France que de ceux qui ont été créés en Allemagne par Aschoff et Nicol. Nous nous contenterons, avant d'entreprendre toute étude histologique, de préciser les synonymies les plus importantes, le mémoire de Giraud et Sédad, la thèse de Potez, ayant mieux et plus complètement que nous ne saurions le faire ici, mis en parallèle les terminologies française et allemande.

Si l'on examine des coupes de « granulie » des poumons, il est aisé de constater dès l'abord que les nodules qui caractérisent cette forme de la tuberculose sont fort différents suivant les cas.

Certains d'entre eux sont nettement arrondis ; on remarque en eux une organisation cellulaire, un groupement histologique dont l'ensemble réalise parfois le follicule tuberculeux ; la réaction tissulaire à l'égard du bacille est ici une réaction de construction, « productive », dirait-on en Allemagne.

Dans d'autres, au contraire, l'organisation folliculaire n'existe pas ; le nodule est constitué par un petit nombre d'alvéoles remplis d'éléments cellulaires plus ou moins altérés et de fibrine. C'est là un nodule non folliculaire, « pneumonique » ou, comme l'appelle Aschoff, « exsudatif ».

La terminologie française est basée sur les termes créés par Laennec. Elle a été défendue par Maurice Letulle, par MM. Bezançon et Braun, qui opposaient histologiquement la « granulation » et le « tubercule miliaire ». Elle suppose que, à des aspects macroscopiques différents correspondent des structures histologiques différentes et que chacune des deux formations, bien distincte de l'autre, sinon immuable, relève d'un processus d'histogénèse particulier. Nous pensons démontrer que, pour cette raison même, elle doit être abandonnée.

Certains des termes, créés par Lubarsch, que Aschoff et Nicol ont appliqués à la tuberculose sont, nous semble-t-il, trop peu explicites pour évoquer une structure histologique bien précise : il en est ainsi du mot « productif », qui réunit, sans les évoquer nettement, des aspects fort divers, et que nous ne retiendrons pas.

Nous choisirons donc, parmi les termes employés jusqu'à présent, tant en Allemagne qu'en France, ceux qui nous semblent les plus aptes à désigner les formations que nous voulons décrire.

ASPECT HISTOLOGIQUE DES NODULES MILIAIRES

1° *NODULES EXSUDATIFS* (1)

Il arrive fort souvent que l'on puisse saisir le *stade tout initial* des lésions avant toute caséification (fig. 18 et 19).

Un petit groupe d'alvéoles juxtaposés, qu'une heureuse incidence de

FIG. 18. — *Nodule miliaire élémentaire* (obs. XII).

Ce nodule est constitué par un foyer très circonscrit, acineux, d'alvéolite macrophagique. Les cloisons interalvéolaires sont encore à peu près reconnaissables. Les cellules arrondies, volumineuses, qui ont émigré dans la cavité alvéolaire, sont déjà en voie de caséification; ceci est particulièrement net à la partie inférieure de la figure.

(1) Synonymies : *Tubercule miliaire* (LETULLE); *Foyer intra-acineux exsudatif* (NICOL).

coupe montre bien, sur la figure 19, situés au fond d'un acinus, sont comblés par des éléments cellulaires. Il s'agit avant tout de cellules volumineuses, arrondies ou ovalaires, peu chromophiles, pourvues d'un noyau habituellement central clair, ou très foncé au contraire, suivant les degrés d'altération de la cellule. Ces volumineux éléments cellulaires sont en nombre variable dans la cavité alvéolaire ; on en compte seulement

FIG. 19. — *Petit foyer exsudatif intra-acineux* (obs. IV). Gross. 120

Au fond d'un acinus, en face de la lumière du canal alvéolaire dont on reconnaît les septa, se voient deux alvéoles bourrés de macrophages en voie de caséification. Réaction « catarrhale » des acini voisins.

parfois une dizaine ; beaucoup plus souvent, ils sont si abondants qu'ils se chevauchent l'un l'autre et que la cavité aérienne en est littéralement bourrée. On peut, par le seul examen histologique, préciser parfois leur provenance, en voyant certains d'entre eux se détacher de la paroi alvéolaire.

Telle est la lésion dite « d'alvéolite desquamative ou catarrhale » — macrophagique, dirons-nous — sur laquelle nous aurons à revenir. Elle

est, comme nous le verrons, la lésion initiale, élémentaire, fondamentale de tout processus pathologique, tuberculeux ou non, développé dans le poumon.

Avec les grosses cellules rondes se voient, rarement dans le cas du nodule que nous envisageons, quelques leucocytes polynucléaires, et surtout — les colorations des coupes par la méthode de MALLORY-MASSON

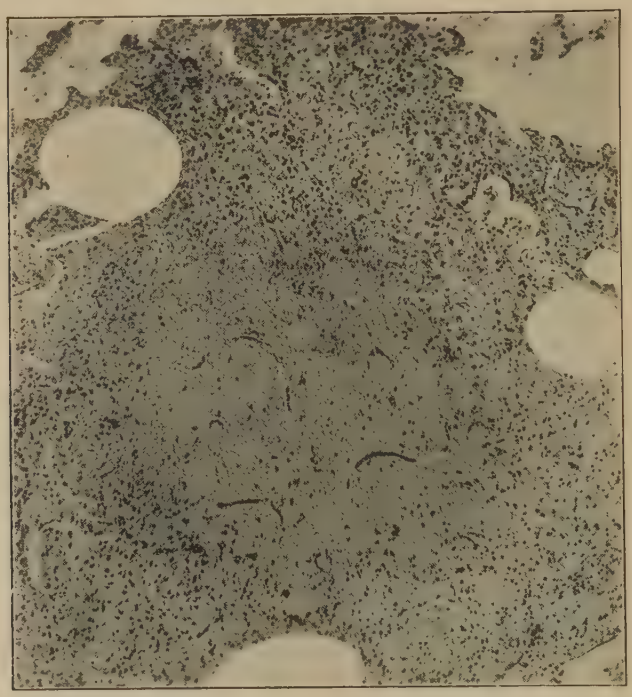
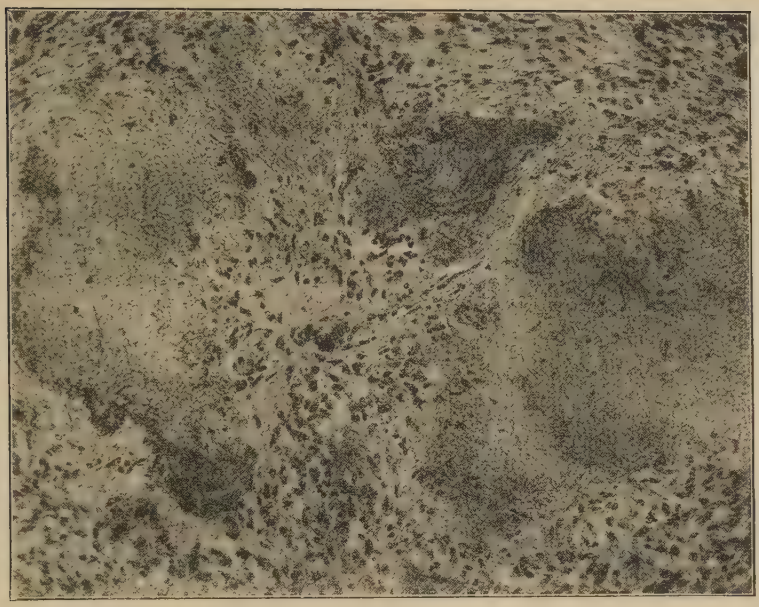


FIG. 20. — *Nodule miliaire exsudatif caséifié* (obs. XIII).

Autour d'une large masse caséeuse centrale dans laquelle se reconnaissent quelques fibres élastiques se voit une zone d'alvéolite macrophagique dans laquelle la caséification est d'autant plus mutilante que les alvéoles atteints sont plus près du centre du nodule. Dans une zone intermédiaire, caractérisée par la présence de débris nucléaires et de noyaux en pycnose, la caséification n'est pas tout à fait complète.

permettent de s'en rendre compte — de la fibrine. Celle-ci peut se présenter sous deux formes : ou bien elle constitue un réticulum très dense, à mailles serrées ou lâches, qui occupe toute la cavité alvéolaire, comme dans la pneumonie lobaire franche aiguë ; ou bien elle se dispose en larges fibres concentriques contre la paroi de l'alvéole. HUEBSCHMANN et ARNOLD considèrent ce dernier aspect comme caractéristique de la tuber-



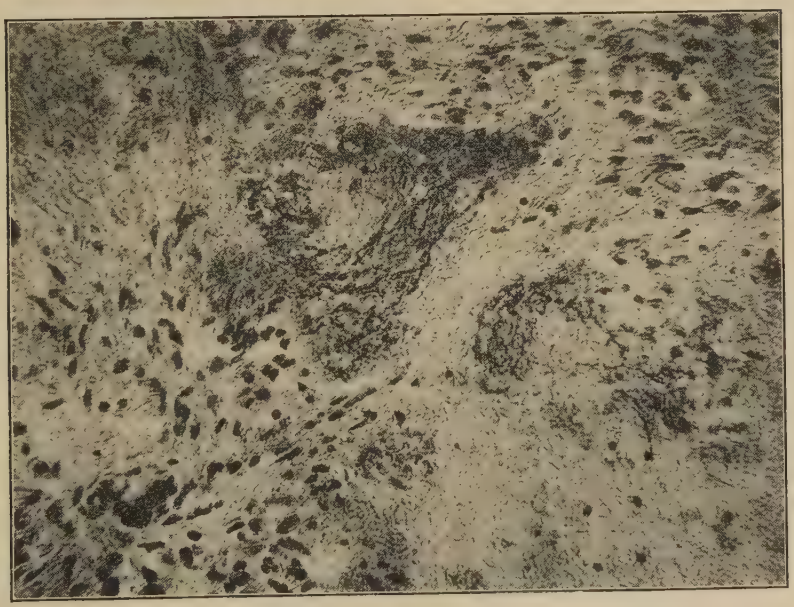


Fig. 21 et 22. — *Disposition de la fibrine dans un nodule miliaire caséeux du type intermédiaire* (obs. XII).

Le réseau fibrineux persistant à la périphérie de la masse caséeuse forme des anneaux juxtaposés qui, accentuant le contour polycyclique du nodule, montrent que celui-ci résulte de la confluence d'îlots exsudatifs voisins. Autour du réseau fibrineux s'observent les témoins d'une « organisation » conjonctive commençante : cellules à noyau allongé, dont la disposition « en palissade » est ici mal visible.

culose miliaire. Il semble qu'il y ait souvent une sorte de balancement entre l'abondance de la fibrine et celle des macrophages intra-alvéolaires.

Pour aussi nombreux que soient ceux-ci, il est toujours fort aisé, dans ce nodule d'alvéolite, de reconnaître les cloisons alvéolaires ; leur coloration plus intense, les capillaires qui les parcourent rendraient inutile l'identification des fibres élastiques.

Située au fond d'un acinus pulmonaire, cette réaction exsudative non caséifiée réalise avec certaines incidences de coupe, comme sur la figure 18, un nodule de très petites dimensions, un « îlot » d'alvéolite très réduit, isolé parfois au milieu d'un parenchyme parfaitement sain. Son contour est formé par la paroi même des alvéoles atteints ; il peut être polycyclique ou vaguement polyédrique.

Ce nodule élémentaire — tubercule submiliaire de Maurice Letulle — peut se rencontrer dans différentes coupes ; il n'existe jamais seul dans un même poumon.

Le plus souvent, la structure est beaucoup plus complexe. L'action des toxines du bacille de Koch est évidente : *le nodule est caséifié* (fig. 20).

Suivant l'incidence de la coupe, la masse caséeuse centrale est plus ou moins large par rapport au diamètre total du foyer miliaire. Elle présente habituellement deux zones concentriques : une zone centrale de nécrobiose caséeuse totale, homogène, dans laquelle il est impossible de retrouver la moindre cellule vivante ; et une zone périphérique, de caséification incomplète, dans laquelle il est possible de reconnaître des éléments cellulaires, des débris nucléaires, uni ou polylobés, d'autant plus petits et moins reconnaissables qu'ils sont plus près du centre du nodule.

Pour aussi complète que soit, dans la masse nécrobiotique centrale, la destruction des éléments histologiques, il reste pourtant fort souvent des vestiges de l'organisation tissulaire antérieure : ce sont des fibres élastiques qui, fragmentées, disloquées, parfois disposées en petits faisceaux parallèles, arrivent, par leur orientation différente, à rappeler le réseau alvéolaire détruit (fig. 20).

Des colorations électives peuvent aussi mettre en évidence de la fibrine. Mais celle-ci n'existe guère dans la zone de caséification totale ; c'est autour ou à la périphérie de celle-ci qu'elle forme un réticulum circulaire plus ou moins dense (fig. 21 et 22). Une série de réseaux fibrineux juxtaposés, polyédriques ou arrondis forment aussi parfois, au sein de la masse caséeuse, un damier qui rappelle, lui aussi, un stade lésionnel antérieur du parenchyme pulmonaire actuellement détruit.

Tout autour de cette masse caséeuse centrale se retrouvent les lésions alvéolaires de la figure 18; mais la transition est progressive entre l'alvéolite à grosses cellules et la caséification ; il existe une région intermédiaire dans laquelle le contenu alvéolaire a subi la caséification alors

que les parois des cavités aériennes sont encore à peu près intactes. L'altération des éléments cellulaires « desquamés » et de la fibrine est elle-même d'autant plus marquée que l'on se rapproche du centre.

La constatation rapide de ces faits affirme déjà que ces foyers présentent, comme disent Letulle et Bezançon, « une expansion centrifuge ».

On s'en rend bien mieux compte encore en examinant en détail les lésions en allant de la périphérie vers le centre du nodule.

A l'extrême limite du nodule siège l'altération la plus jeune, l'alvéolite macrophagique ou fibrineuse. Mais on voit bientôt le contenu alvéolaire s'altérer. Les éléments cellulaires subissent parfois une nécrose caséeuse assez brutale, leur ensemble constituant un bloc de caséum intra-alvéolaire.

D'autres fois, l'on peut suivre dans un même alvéole les divers stades de leur altération (fig. 37) ; ils se gonflent, deviennent, suivant l'expression de Maurice Letulle, « hydropiques ». Leur protoplasma, souvent vacuolaire, granuleux, devient de moins en moins colorable; le noyau, pycnotique, finit par disparaître complètement. Le macrophage alvéolaire n'est bientôt plus représenté que par une masse caséeuse arrondie. Toutes les cellules alvéolaires ainsi caséifiées forment bientôt une masse nécrotique intra-alvéolaire à contour vaguement polycyclique.

Le processus de caséification frappe donc tout d'abord le contenu de l'alvéole. Jusque-là, les parois restent à peu près intactes, un peu amincies cependant. Elles subissent bientôt, à leur tour, la nécrose caséeuse ; il n'est plus alors possible d'en deviner la place, comme nous l'avons vu, que grâce à la longue persistance, sur laquelle a insisté M. Letulle, de leurs fibres élastiques et à la disposition de la fibrine.

Il arrive que, dans ce nodule miliaire exsudatif, les parois alvéolaires soient partout conservées ; seuls les alvéoles situés au centre de la formation ont leur contenu caséifié. L'ensemble forme un véritable damier très particulier ; des coupes en série permettent de se rendre compte que cet aspect est habituellement, mais non toujours, réalisé par une coupe tangentielle d'un nodule plus volumineux.

*
**

Fort souvent le « tubercule miliaire » est (ici encore les coupes en série le prouvent) situé loin de toute bronche.

Dans d'autres cas, il intéresse bien vite une *bronchiole* acineuse, ou même une bronche intralobulaire. Les altérations de celles-ci peuvent être suivies : à peu près intactes à la phase initiale du processus, elles subissent bientôt des lésions considérables. Leur épithélium cylindrique

desquame dans la lumière du conduit aérien, et ceci tout d'abord sur le segment situé le plus loin de l'artériole ou des deux artérioles satellites. La paroi bronchique elle-même participe bientôt au processus de nécrose caséeuse ; elle arrive à être complètement détruite, mais il en persiste longtemps l'armature élastique. La destruction se fait, dans l'immense majorité des cas, de dehors en dedans. Une véritable caverne histologique se trouve bientôt formée, par où s'élimine parfois le bloc caséeux centro-nodulaire.

Toute la circonférence de la bronchiole est parfois entourée et intéressée par la caséification. Certaines coupes montrent aussi (obs. XXIII) de petits tubercules miliaires ouverts dans la paroi latérale d'une bronchiole que l'on aperçoit coupée longitudinalement.

Il arrive habituellement, fait remarqué déjà par Grancher, que l'ouverture du nodule miliaire dans la bronche coïncide, par un processus que nous aurons à envisager ultérieurement, avec un afflux de leucocytes polynucléaires, lequel donne à la lésion un aspect suppuratif bien particulier que Maurice Letulle a souvent constaté.

Les artérioles ou les veinules situées parfois au voisinage du nodule exsudatif subissent, elles aussi, des altérations importantes ; on les voit très souvent complètement oblitérées, thrombosées par un processus d'endovascularite végétante (M. Letulle). La paroi subit bientôt la dégénérescence caséeuse; il n'en reste plus alors que l'armature élastique, plus ou moins fragmentée, mais longtemps persistante, au centre de la masse caséeuse.

Il arrive pourtant qu'il existe, en pleine zone caséeuse (obs. I), déjà large cependant, une veinule encore perméable, remplie d'hématies. H. Martin, Hérard et Cornil, qui avaient observé parfois ce fait, se trouvaient alors fort embarrassés pour expliquer la nécrose caséeuse du nodule, qu'ils croyaient due à l'oblitération des vaisseaux.

On peut comprendre assez facilement une telle disposition depuis que Laguesse et d'Hardivilliers nous ont représenté le lobule pulmonaire non comme un petit sac piriforme, mais comme un « chou-fleur » (Branca) et nous en ont montré les ramifications acineuses intriquées avec celles des lobules voisins.

Situés sous la *plèvre,* les nodules miliaires déterminent une réaction conjonctive de celle-ci et l'apparition de fibrine à sa surface.

Quelle est l'exacte topographie du nodule miliaire exsudatif par rapport au *lobule pulmonaire* ? La figure 19 le représente à son stade tout initial au fond d'un acinus pulmonaire ; nous avons pu le voir à son complet développement (obs. XI, XXII), grâce à d'heureuses coupes, strictement limité à un acinus dont on apercevait, coupés longitudinalement en regard du foyer caséeux, la bronchiole acineuse, la bronchiole de tran-

sition et le canal alvéolaire, histologiquement intacts. Nous avons vu d'autre part souvent, ainsi que nous l'avons dit, ce nodule miliaire situé assez loin de toute bronche. Ses rapports avec les bronchioles ne sont pas constants et apparaissent nettement secondaires. Il ne semble donc pas mériter le nom « d'îlot de bronchio-alvéolite » que lui donne Maurice Letulle : il ne mérite pas d'être assimilé au « nodule péribronchique » de Rindfleisch, de Ziegler et de Charcot: celui-ci évoque l'idée de l'origine aérogène des lésions, que nous aurons à discuter plus loin. Le nom de « pneumonie caséeuse miliaire », que lui donnent Huebschmann et Arnold, nous semble, du seul point de vue morphologique, beaucoup plus justifié.

Foyer acineux, le nodule miliaire exsudatif épouse la forme de l'acinus ; s'il est assez volumineux pour le combler tout entier, son contour est festonné, un peu polycyclique. Fort souvent, plusieurs acini voisins d'un même lobule ou de lobules différents sont pareillement atteints par le bacille de Koch. Les nodules miliaires finissent ainsi par se toucher, par confluer. L'ensemble réalise, suivant le nombre de ceux qui prennent part à ce groupement, un aspect en huit de chiffre, en trèfle, en corymbe, un aspect lobulé. Dans chacune des lobulations, l'on retrouve les divers stades lésionnels que nous avons vus. On peut, même lorsqu'il existe une masse caséeuse unique, reconnaître chacun des foyers qui ont concouru à sa formation grâce à la disposition de la fibrine (fig. 21 et 22).

*
**

Tel est le nodule miliaire exsudatif. Telle est sa structure élémentaire, expression de l'invasion d'un lobule pulmonaire par les bacilles de Koch; à l'alvéolite macrophagique et fibrineuse, lésion primordiale, succède la caséification d'abord intra-alvéolaire, puis mutilante.

Mais il est relativement peu fréquent de voir seul réalisé, à quelque degré, le processus de nécrobiose caséeuse, de ne voir dans un tel nodule que des éléments tissulaires détruits ou en voie de destruction. On observe souvent, à la périphérie de la zone de mortification, quelques éléments cellulaires allongés, serrés les uns contre les autres, en bandes parallèles parfois, réalisant, disent Huebschmann et Arnold, de véritables chapelets (« Wirbelstellung »), des images en palissade (ou en « tourbillon ») autour du caséum. Leur noyau, très variable de forme, parfois arrondi, parfois vaguement allongé, est le plus souvent en pycnose (fig. 22). Nous n'avons jamais rencontré cette disposition avec la netteté qui ressort des descriptions de Huebschmann et Arnold. Il existe bien, dans la zone de nécrose caséeuse incomplète, des éléments allongés à

noyau pycnotique; rien, à notre avis, ne semble permettre de dire de façon péremptoire qu'ils témoignent d'un processus de réaction cellulaire constructive. Il nous semble aussi plausible d'admettre qu'ils représentent des cellules en voie de nécrose. HUEBSCHMANN et ARNOLD, HUEBSCHMANN reconnaissent d'ailleurs la difficile interprétation de tels aspects.

Ce qui est beaucoup plus constant, beaucoup plus net, et totalement dépourvu de causes d'erreur, avec des colorations bien faites, c'est que l'on peut mettre en évidence, dans la plupart des nodules miliaires caséeux, des *fibres collagènes* que THAON, que RÉNON et GÉRAUDEL avaient déjà vues. Elles sont en quantité fort variable ; divers facteurs que nous essaierons de préciser interviennent dans le déterminisme de leur formation. Elles apparaissent, *au sein même de la caséification,* sous forme de fines fibrilles, bien nettement visibles après coloration par le Van Gieson. Peu à peu, leur nombre augmente et forme des faisceaux plus ou moins épais qui se disposent de trois façons : ou bien ils sont orientés dans tous les sens et forment un réseau assez irrégulier ; ou bien ils semblent se systématiser nettement et lobulent la masse caséeuse en îlots, semblant ainsi dessiner le réseau alvéolaire détruit. Ou bien — et plus souvent, peut-être — c'est à la périphérie de la nécrose caséeuse qu'apparaissent les fibres collagènes ; elles se disposent circulairement, comme si elles tendaient à « enkyster » la masse caséeuse.

La topographie même de ces fibres conjonctives rend malaisée, comme nous le verrons à propos de l'histogénèse des nodules, l'appréciation de leur origine exacte et de leur mode de formation. Nous avons constaté, en tout cas que, dès que le collagène existe, en quantité même fort peu considérable dans le foyer miliaire, des cellules rondes embryonnaires apparaissent à la périphérie des nodules, dans les cloisons alvéolaires encore existantes.

Ces nodules miliaires exsudatifs, ainsi pourvus d'un début d'organisation conjonctive, réalisent le type « intermédiaire » de HUEBSCHMANN.

2° *NODULES FOLLICULAIRES* (1)

A l'inverse du nodule exsudatif caséifié, lequel est la traduction d'un processus dégénératif de nécrose progressivement expansive, le nodule folliculaire réalise, avant tout, un processus de réaction tissulaire dont

(1) Synonymies : *Granulation tuberculeuse* de LETULLE et BEZANÇON ; *foyer productif, acineux ou interstitiel* (ASCHOFF-NICOL).

le groupement histologique, s'il n'est pas absolument particulier à la tuberculose, offre du moins des caractères très nets de spécificité. Il est formé par un « agglomérat de follicules » (Letulle et Bezançon), dont les éléments constitutifs, si différents, à première vue, des éléments normaux, paraissaient à Virchow des éléments « néoformés ».

C'est ce nodule folliculaire, appelé par Luys, par Robin, par Empis, « granulation fibroplastique », qui semblait à ces auteurs le substratum anatomique constant et spécifique de la « maladie granuleuse ».

a) Nodules folliculaires caséeux.

Le nodule folliculaire caséeux (synonymie: « Foyer productif à centre caséeux » des auteurs allemands) présente le plus habituellement un contour beaucoup plus net que le précédent. S'il n'est pas toujours, loin de là, de forme exactement circulaire, s'il est ovalaire ou polylobé, ses bords sont « mousses »; les « bouts anguleux » dont parlent MM. Bezançon et Braun, que Maurice Letulle appelle « les pointes d'expansion » interstitielles du nodule, sont l'amorce d'un processus pathologique périnodulaire, que nous étudierons plus loin.

Toute de suite (fig. 23), il apparaît centré par une masse caséeuse qui ne diffère guère de celle qui s'observe dans le nodule non folliculaire que par sa lobulation parfois apparente sur les coupes colorées seulement à l'hématéine-éosine. Les colorations électives y mettent en évidence des fibres collagènes disposées comme nous l'avons vu plus haut. Elles sont ici constantes et relativement abondantes.

Autour de cette masse caséeuse, empiétant sur elle plus ou moins, se trouve une zone de cellules épithélioïdes, lesquelles ont ici leurs caractères habituels. Elle ne forme pas une nappe circulaire continue, elle est elle-même dissociée et lobulée, en sorte que la zone de nécrose caséeuse prend une forme vaguement étoilée, et que la zone des cellules épithélioïdes n'est qu'un ensemble non homogène dont on peut aisément reconnaître les parties constituées ; celles-ci sont des follicules tuberculeux qui se disposent à la périphérie de la masse caséeuse centrale comme les pétales autour d'une fleur. Chacun d'eux présente le plus souvent une ou plusieurs cellules géantes de Langhans, sur la morphologie desquelles nous n'avons pas à insister.

L'ensemble forme une véritable rosace, qui présenterait véritablement un contour festonné si un tel nodule folliculaire n'était entouré d'une ceinture réactionnelle inflammatoire dont les fibres collagènes, assez nombreuses, forment l'armature. Avec celles-ci se voient des fibroblastes et surtout des lymphocytes, voire des plasmocytes, en si grand nombre

parfois, que leur masse compacte arrive à masquer les fibres collagènes et les fibroblastes. Ces lymphocytes ne restent d'ailleurs pas nettement systématisés à la périphérie du nodule ; ils s'infiltrent souvent entre les follicules épithélio-giganti-cellulaires et contribuent à donner à chacun d'eux son individualité.

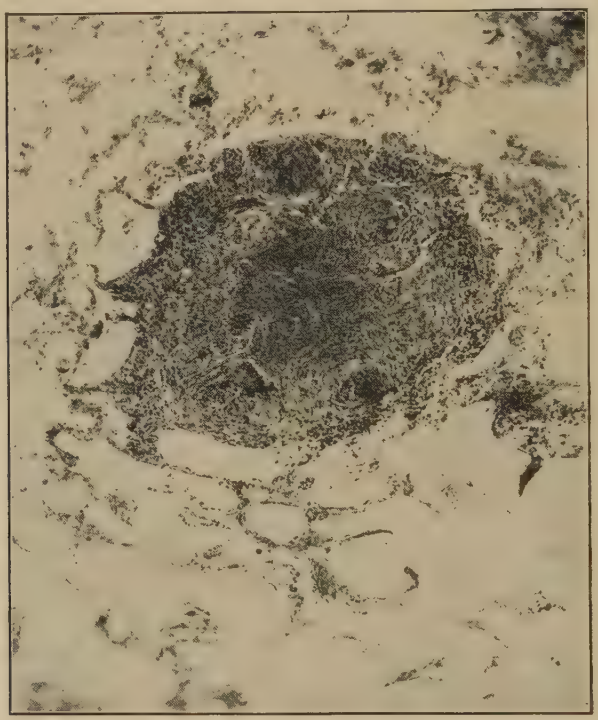


Fig. 23. — *Nodule folliculaire complexe* (obs. XV).

Autour du caséum central sont disposés des follicules épithélio-giganti-cellulaires, eux-mêmes noyés dans une ceinture lympho-conjonctive dense, nettement circulaire, qui limite parfaitement le nodule dans un parenchyme à peu près sain.

Le parenchyme qui entoure ce nodule est très souvent sain au point que, nettement isolé au milieu de la dentelle alvéolaire, le nodule folliculaire y paraît véritablement « suspendu », comme l'araignée dans sa toile.

A regarder d'un peu plus près les alvéoles péri-jacents cependant, l'on s'aperçoit que quelques-uns d'entre eux sont atteints de la même alvéolite

macrophagique que nous avons vue primordiale dans le nodule non folliculaire (fig. 23, 25), mais sans aucune tendance à la caséification.

Jamais (ou tout à fait exceptionnellement) on ne voit de lymphocytes libres dans la cavité de ces alvéoles; la ceinture lympho-conjonctive du nodule folliculaire giganti-cellulaire mutile ceux-ci et les déforme, mais leur contour reste parfaitement net. Une planche du livre d'Hérard, Cornil et Hanot représente exactement ce fait. Les lymphocytes apparaissent dans les parois des alvéoles voisins qu'ils épaississent considérablement, donnant ainsi parfois à l'ensemble du nodule cet aspect anguleux sur lequel insistent Letulle et M. Bezançon.

Comme les nodules exsudatifs, les nodules folliculaires sont de taille variable. Il en est de très petits (fig. 25) constitués par un seul follicule; il en est de très volumineux, au contraire. Ceci est une confirmation de ce que Grancher et surtout Rénon et Géraudel ont démontré, à savoir que la structure d'un nodule tuberculeux n'est nullement en rapport avec sa taille.

Comme les nodules exsudatifs, les « granulations tuberculeuses » peuvent être confluentes et polylobées.

Comme eux, elles peuvent être en rapport avec des vaisseaux ou des bronches. Développées parfois au voisinage immédiat d'une bronchiole, elles siègent plus souvent, semble-t-il, autour d'une artériole ou d'une veinule, et ceci avec une systématisation saisissante que nous avons pu retrouver surtout dans l'un de nos cas (obs. VII). Cornil, puis Martin, Mugge, Lombard avaient constaté pareil fait. Il est à peine besoin d'évoquer ici les admirables planches de *La Tuberculose pleuro-pulmonaire* de Maurice Letulle.

b) ***Nodules folliculaires non caséeux.***

Il arrive qu'il n'existe pas, au centre des formations que nous étudions, la moindre caséification. On peut s'en rendre compte par les coupes en série. L'ensemble du nodule, ordinairement très petit, est tout entier occupé par une organisation cellulaire, par un ou deux follicules élémentaires juxtaposés, par un réseau épithélioïde unique, au milieu duquel les colorations électives mettent en évidence quelques fibrilles collagènes, entourant un ou deux plasmodes multinucléés (fig. 25). C'est, en somme, l'aspect décrit par Virchov sous le nom de *néoplasie* grise, le follicule primordial considéré très généralement encore comme la lésion tuberculeuse la plus jeune.

Ces nodules folliculaires non caséeux microscopiques sont parfois abso-

lument isolés dans une fraction de parenchyme pulmonaire tout à fait sain (fig. 25). Parfois aussi, ils sont conglomérés en petit groupe, sans pour cela confluer (fig. 26); ils sont alors souvent noyés dans une atmosphère lympho-conjonctive commune, densifiée cependant autour de chacun d'eux de telle sorte qu'ils peuvent être facilement identifiés.

Fig. 24. — *Centre d'un nodule folliculaire complexe* (obs. XXI).

Persistance dans le caséum central de débris élastiques des cloisons interalvéolaires préexistantes. « Organisation » lympho-conjonctive périphérique. Une cellule géante se devine à la partie supérieure de la figure.

***

Quel est exactement le siège de ces nodules folliculaires, caséeux ou non caséeux ?

Tout le monde est d'accord au sujet du nodule exsudatif : il est, aux yeux de tous, l'expression même de l'alvéolite tuberculeuse ; mais le fait

de savoir si le nodule folliculaire est interstitiel ou alvéolaire est fort discuté. Nous ne citerons pas, à ce sujet, toutes les opinions. Rappelons seulement que l'Ecole allemande admet que le nodule « productif » peut être aussi bien intra-acineux qu'interstitiel, et que l'Ecole française, avec Maurice Letulle, si elle considère comme possible la transformation d'un îlot d'alvéolite en nodule folliculaire, « après arrêt dans sa marche extensive », est d'avis que les deux formations doivent être séparées, que « le nodule plurifolliculaire » est toujours « interstitiel », développé au

Fig. 25. — *Nodule folliculaire non caséeux microscopique* (obs. IV). Gross. 85. Remarquer les lésions alvéolaires adjacentes.

sein d'une cloison inter-acineuse ou inter-alvéolaire. Ce sont là deux opinions fort différentes ; elles ne sont pas d'ailleurs universellement admises dans chacun des pays où elles ont été émises. Huebschmann et Arnold, Korteweg, Nicod, Cardis; MM. Rist, Rolland, Jacob et Hautefeuille, en France, ont tour à tour combattu autant la thèse d'Aschoff que celle de Maurice Letulle.

La discussion ne date pas d'hier ; avec les seules données de l'observation macroscopique, Bayle, Andral discutaient déjà pour savoir si les granulations étaient des « corps développés dans la substance celluleuse

qui sépare les vésicules aériennes du poumon » (Portal) ou l'aboutissant d'une « inflammation du parenchyme pulmonaire ». Cruveilhier leur assignait formellement « comme siège l'intérieur des vésicules, opinion que devaient défendre encore plus tard Carswell et Luys » (Hérard,

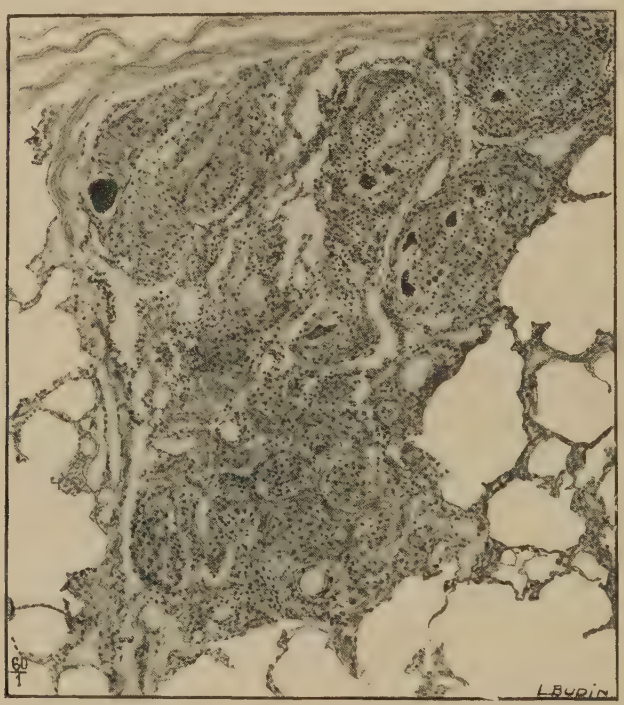


Fig. 26. — *Foyer plurinodulaire intra-acineux folliculaire et fibreux* (obs. XVIII). Gross. 60.

Ce foyer est adjacent à la plèvre, qu'on aperçoit à la partie toute supérieure de la figure ; il est limité, à gauche, par une cloison fibreuse mince, riche en vaisseaux, qui le sépare d'un lobule pulmonaire sain. Il est constitué par des nodules fibreux intra-acineux : les nodules situés en haut sont bien isolés, et encore pourvus de plasmodes multinucléés ; le volumineux nodule qui se trouve à la partie inférieure de la figure est lobulé par des faisceaux collagènes qui paraissent dessiner les cloisons interalvéolaires préexistantes.

Cornil et Hanot). Virchow pensait au contraire, et avec lui beaucoup de ses contemporains, que les « granulations » étaient développées dans le tissu cellulo-vasculaire interalvéolaire.

A première vue, il semble difficile, en effet, de ne pas considérer comme dépourvus de tout rapport avec les alvéoles des nodules comme

ceux de la figure 23. Ils sont nettement arrondis, isolés dans un parenchyme sain ; ils semblent « refouler » (Letulle) les alvéoles qui les touchent. Ceux-ci sont normaux ou occupés par quelques macrophages, et ceci accentue encore l'apparente particularité de l'organisation folliculaire, rencontrée habituellement dans les parenchymes pleins.

Or, le nodule folliculaire est sans nul doute aussi, le plus souvent, une lésion alvéolaire. La preuve formelle en vient souvent sous forme de fibres élastiques, isolées ou en petits faisceaux, qui persistent au sein de la masse caséeuse centrale.

Leur orientation signe, comme sur la figure 24, la participation alvéolaire.

Mais la difficulté vient souvent de ce que les fibres élastiques ont disparu et ceci, comme nous le verrons plus loin, résulte de l'histogénèse même du nodule folliculaire. Les colorations électives du tissu collagène, de la fibrine, permettent cependant de reconnaître formellement le siège alvéolaire du nodule. L'orientation des fibres collagènes qui lobulent la masse caséeuse, la topographie « en damier » de la fibrine parfois persistante, la disposition des travées lymphocytaires et conjonctives qui s'infiltrent entre chacun des follicules périphériques permettent déjà de deviner dans la lésion l'image plus ou moins nette d'un réseau alvéolaire préexistant.

Chaque follicule lui-même est formé aux dépens d'un alvéole, chacun d'eux représente tout ou partie d'une cavité alvéolaire; ce fait est parfois évident lorsque l'organisation conjonctive n'est pas complètement achevée, lorsque le réseau épithélioïde, peut-être sous l'effet d'une action un peu brutale des fixateurs, est rétracté et laisse voir une cloison interalvéolaire pourvue de collagène et infiltrée de lymphocytes.

La participation alvéolaire dans les nodules folliculaires à centre caséeux nous semble certaine ; ce que nous verrons de l'histogénèse des lésions miliaires du poumon nous permettra de l'affirmer sans la moindre réserve. Il arrive qu'elle soit évidente, comme sur la figure 26, qui représente bien un foyer intra-acineux « productif », en « grappe de raisin », dit Aschoff, de nodules folliculaires conglomérés.

Quant aux *follicules isolés,* analogues à celui de la figure 25, leur siège alvéolaire est non moins évident souvent, malgré l'absence des fibres élastiques qui pourraient en préciser davantage encore la topographie ; il suffit, pour en être persuadé, de se reporter aux figures 27, 28 et 29, qui précisent leur mode de formation.

Maurice Letulle lui-même admettait de tels faits : « Les alvéolites élaborent parfois des granulations intra-alvéolaires » (Letulle et Halbron).

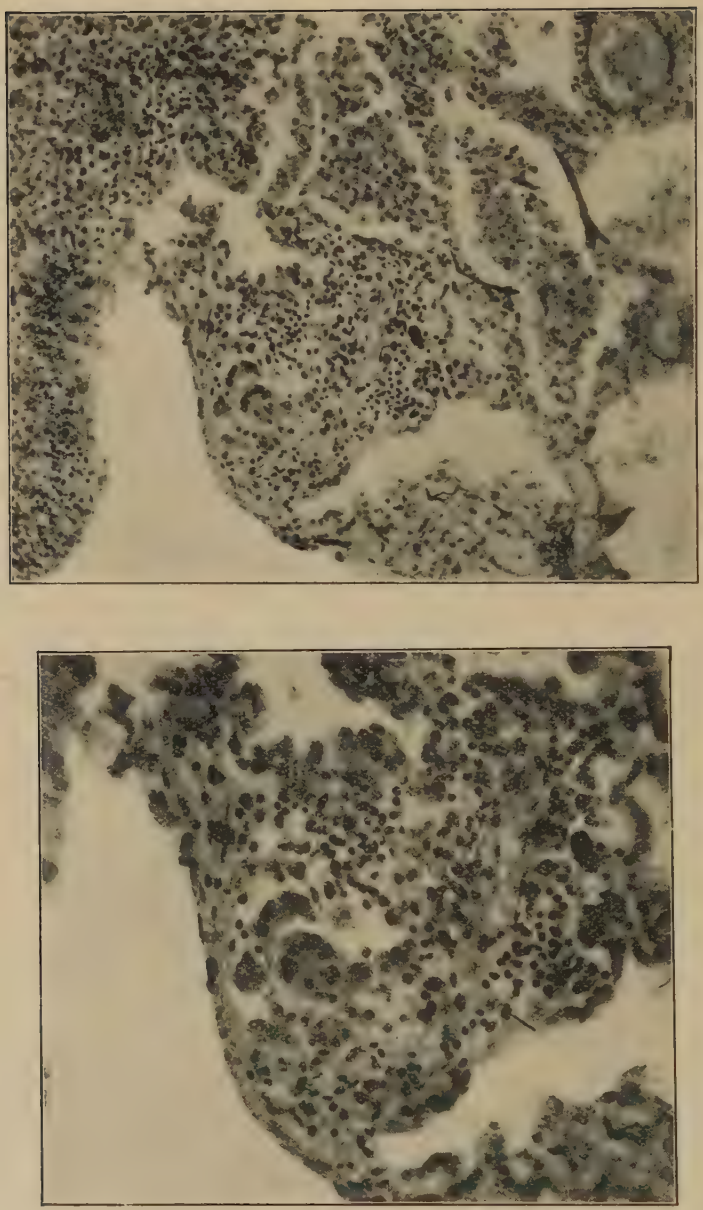


Fig. 27 et 28. — *Formation des cellules géantes aux dépens des cellules alvéolaires* (obs. XVII).

Sur la figure 27 se voient, en haut, des alvéoles bourrés d'histiocytes « émigrés ». L'une des cavités est bordée par une rangée continue de cellules cuboïdes. A gauche, ceinture lympho-conjonctive d'un volumineux nodule folliculaire complexe. En bas, cellules multinucléées dans une cavité alvéolaire encore reconnaissable.

La figure 28 permet de voir le mode de formation de ces cellules géantes. Les cellules alvéolaires qui forment encore à la partie supérieure de la cavité un revêtement continu s'hypertrophient, puis semblent bien fusionner.

Est-ce à dire qu'il ne puisse exister dans le poumon de nodules tuberculeux interstitiels ?

Huebschmann, et avec lui divers auteurs, semblent en nier l'existence, tandis que, nous l'avons vu, Aschoff et Nicol et surtout Maurice Letulle, les considèrent comme extrêmement fréquents, sous la forme folliculaire. MM. Brulé, Huguenin et Foulon les considèrent comme rarissimes et disent bien n'en avoir jamais vu.

Fig. 29. — *Alvéolite diffuse juxta-vasculaire.*

La paroi d'une veinule est, en un point, atteinte d"une altération analogue à celle que l'on voit sur la figure. Autour du vaisseau, lésions d'alvéolite macrophagique. Dans un alvéole, formation d'un réseau épithélioïde et d'une cellule géante.

De fait, il n'est guère de nodules tuberculeux pulmonaires, même extrêmement limités, même situés au voisinage immédiat d'un vaisseau, dans lesquels la participation alvéolaire n'apparaisse certaine après un examen histologique détaillé.

Il arrive cependant que l'on puisse voir des lésions tuberculeuses miliaires dans l'adventice conjonctive des bronches et des vaisseaux. Il en est ainsi dans certaines de nos observations (III, IV, VII, IX, XI).

Ces nodules interstitiels présentent plusieurs aspects : dans les uns,

promptement nécrotiques et pourvus d'une masse caséeuse centrale, il n'existe pas la moindre organisation folliculaire, mais un amas de cellules plus ou moins volumineuses en voie de caséification (obs. XI).

D'autres (fig. 31) sont, avant tout, constitués par un réseau épithélioïde dans lequel (fig. 30) peuvent apparaître parfois un ou deux plasmodes multinucléés (obs. II, VII, IV).

Fig. 30. — *Nodule interstitiel folliculaire.*

Remarquer le vestige élastique de la paroi du petit vaisseau, détruite *de dehors en dedans.*

D'autres fois, l'on peut voir cette organisation épithélio-giganti-cellulaire se former autour d'un centre caséeux déjà constitué, mais dépourvu de fibrine, ce qui semble caractéristique (fig. 30). Il est bien évident que de telles lésions tuberculeuses interstitielles ne manquent pas d'altérer le plus souvent le vaisseau ou la bronche situés à leur voisinage immédiat. La figure 30 montre un segment de la paroi d'une veinule détruite par le processus caséogène; il n'en reste plus qu'une partie de l'armature élastique. La destruction s'est faite de dehors en dedans ici ; nous insistons sur ce fait, qui nous paraît avoir une grande importance pour reconnaître la voie d'apport du bacille.

Il peut donc exister des nodules miliaires interstitiels, mais s'il n'est pas exceptionnel que la lésion débute dans l'adventice d'une bronche ou d'un vaisseau, il est fort rare qu'elle y reste limitée. Les figures 29 et surtout 31 montrent combien les altérations des alvéoles voisins sont fréquentes, sous des formes différentes.

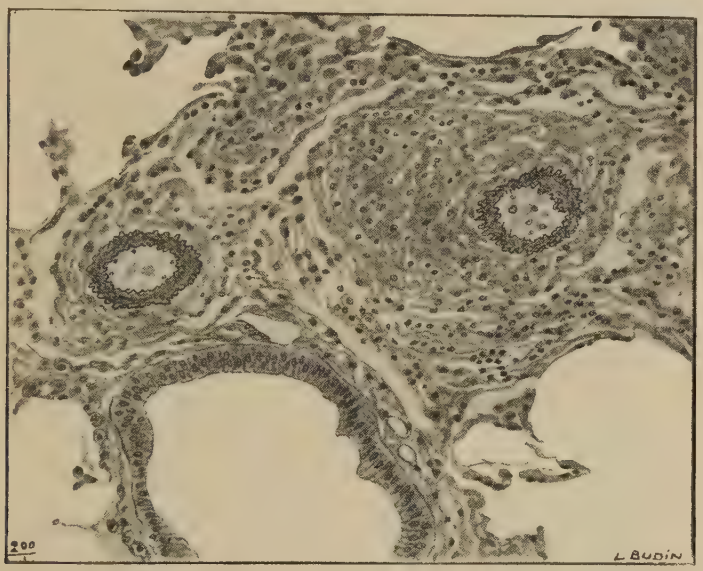


Fig. 31. — *Lésion interstitielle périvasculaire folliculaire au début* (obs. VII). Gross. 200.

Epaississement considérable de l'adventice d'une artériole d'un pédicule intralobulaire par un nodule épithélioïde.

Remarquer l'intégrité de l'artère. Réaction alvéolaire de voisinage, du type « catarrhal ».

3° *NODULES FIBREUX* (1)

Un troisième aspect histologique peut être observé parmi les nodules miliaires qui caractérisent les « granulies ».

Le collagène a pris, dans une telle formation, un développement considérable. Les colorations au Van Gieson ou au trichrome Masson montrent

(1) Synonymie : *Foyer nodo-cirrhotique ou cirrhotique* d'Aschoff ; *Granulation fibreuse* de Letulle.

comment il est disposé. Il a parfois envahi tout le nodule et forme au centre de celui-ci une masse dense, admirablement homogène, nettement arrondie, véritable « pain à cacheter », ou ovalaire, ou polybée. Ailleurs, il forme une solide coque fibreuse: il enserre une masse caséeuse au centre

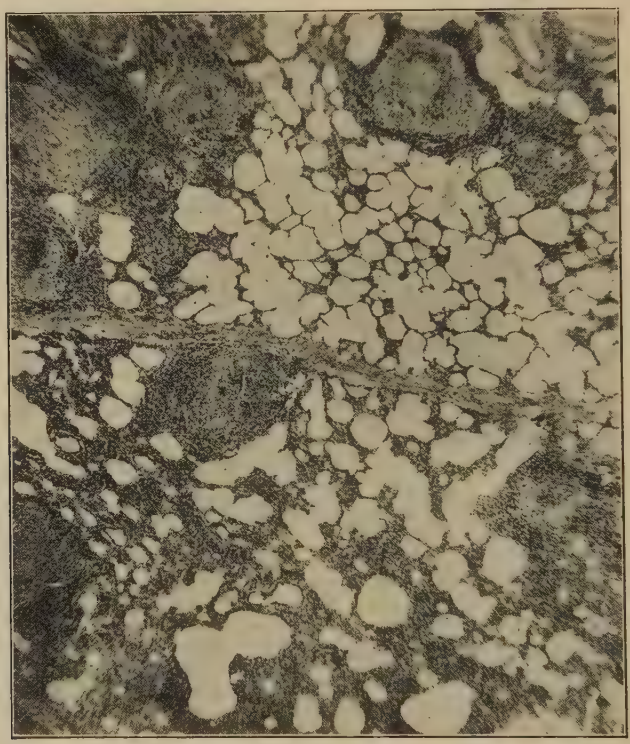


Fig. 32. — *Tuberculose miliaire fibreuse* (obs. XVIII).

Les nodules fibreux sont tantôt isolés, tantôt très proches les uns des autres ; ils sont le plus généralement parfaitement limités et bien arrondis. Une bande scléreuse interlobulaire coupe la figure en deux parties. En haut, le réseau alvéolaire est à peu près sain dans l'ensemble. En bas, il est profondément altéré par un « processus interstitiel » particulièrement intense : les alvéoles sont rétrécis, étouffés par l'épaississement considérable de leurs parois ; celles-ci s'amincissent, au contraire, en certains points, jusqu'à disparaître et permettre ainsi la formation de larges cavités arrondies, ou de contour polycyclique.

de laquelle on peut mettre parfois encore en évidence des fibres élastiques extrêmement grêles. A la périphérie du nodule, le tissu collagène n'est pas aussi homogène qu'il l'est près du centre. Il présente une disposition lamellaire, il est dissocié en faisceaux concentriques entre lesquels

peuvent se voir des fibroblastes adultes typiques, et surtout des cellules lymphocytaires et plasmocytaires en quantité variable. Ces faisceaux collagènes rayonnent autour du nodule; ils s'insinuent dans les cloisons interalvéolaires voisines en telle abondance, en telle épaisseur parfois, que l'ensemble prend une forme étoilée. Des cavités alvéolaires, en quantité variable, se trouvent ainsi emprisonnées dans un véritable anneau de sclérose. Elles sont rétrécies, mais libres; leur revêtement cellulaire prend alors le type dit « fœtal », cuboïde et continu (obs. VIII, XXIV) et donne à l'alvéole un aspect « glanduliforme » (Maurice Letulle). C'est le « collaps induration » des auteurs allemands.

Parfois se voient encore autour du tissu fibreux central des follicules épithélio-giganti-cellulaires. Chacun d'eux est enserré dans une gangue scléreuse et conjonctive plus ou moins dense, comme le sont ailleurs les alvéoles normaux; chacun d'eux est atrophié et souvent modifié. Le plasmode multinucléé est souvent disloqué; les cellules épithélioïdes sont serrées les unes contre les autres et prennent une morphologie fibroplastique.

Huebschmann, Huebschmann et Arnold insistent sur ce dernier fait, que nous avons vu net surtout dans le foyer plurifolliculaire acineux représenté sur la figure 26.

Il est assez difficile, dans de tels nodules fibreux, de reconnaître la participation lésionnelle des alvéoles, car la sclérose qui les caractérise est, comme le fait remarquer Letulle, avant tout mutilante; elle est évidente quelquefois cependant lorsqu'il persiste en leur centre un peu de caséum, et dans ce caséum quelques fibres élastiques. Les renseignements fournis par l'orientation des fibres collagènes, par la topographie des follicules giganti-cellulaires, valent ce qu'ils valent à propos des nodules folliculaires.

Comme ceux-ci, les nodules fibreux siègent dans un parenchyme tantôt à peu près sain, tantôt profondément modifié par l'un des deux processus que nous étudierons plus loin.

Ils siègent indifféremment près des vaisseaux ou près des bronches, ou loin de tout axe broncho-vasculaire, en plein acinus (voir fig. 32 et 26).

***

Tels sont, fort schématisées, les trois formes histologiques des nodules miliaires du poumon. Il peut exister des nodules interstitiels qui sont indifféremment exsudatifs, folliculaires ou fibreux. Cette éventualité est extrêmement rare, mais indéniable.

L'immense majorité des nodules est de siège alvéolaire.

Tous les intermédiaires peuvent s'observer entre le nodule exsudatif à centre caséeux, le nodule folliculaire caséifié en son centre et le nodule fibreux; nous aurons à les préciser à propos de l'histogénèse de toutes ces lésions. L'examen histologique permet déjà de soupçonner leur *filiation.*

LÉSIONS PÉRINODULAIRES DU PARENCHYME PULMONAIRE

Lorsque l'on examine, à un faible grossissement, une coupe de poumon « granulique », les nodules qui caractérisent cette forme de la tuberculose apparaissent parfois isolés, entourés d'un réseau alvéolaire dépourvu de toute altération. Dans d'autres cas, celui-ci apparaît profondément modifié, mais il est aisé de distinguer l'un de l'autre ces deux aspects :

— l'un d'eux est réalisé par un processus diffus d'alvéolite et de congestion intense, un processus dit de *splénisation* ;

— l'autre, par une modification considérable des cloisons interalvéolaires, de la trame broncho-vasculaire en somme : c'est un *processus interstitiel.*

1° ALVÉOLITE DIFFUSE OU SPLÉNISATION PÉRINODULAIRE

Une longue controverse s'est élevée, au siècle dernier, au sujet de ce processus de splénisation périnodulaire. Celle-ci est si dépourvue de spécificité histologique, si semblable à celle que l'on observe dans les inflammations banales du poumon, qu'elle est apparue tout d'abord comme témoin d'une complication survenant au cours de la granulie (Charcot, Hérard et Cornil). Les recherches expérimentales de Thaon, puis celles d'Auclair, ont définitivement tranché la question; s'il arrive qu'elle soit due véritablement à une infection pneumococcique surajoutée (Ribadeau-Dumas et Rolland), elle résulte, dans l'immense majorité des cas, de l'action du bacille de Koch seul, suivie d'effets variables, d'ailleurs, suivant les modifications humorales que celui-ci a pu antérieurement apporter dans l'organisme.

L'aspect histologique de la splénisation périnodulaire, des « phénomènes inflammatoires circumfocaux » comme disent Huebschmann et Arnold, se résume en deux mots : congestion, alvéolite (fig. 33).

La *congestion* est considérable; elle atteint non seulement les capil-

laires interalvéolaires, mais les veines périlobulaires et les artères pédiculaires. Elle est si intense que, pour aussi bourrés d'éléments cellulaires que soient les alvéoles, leurs parois sont toujours aisément reconnaissables. Elle paraît si brutale, qu'un raptus hémorragiques se produit souvent ; le sang envahit un alvéole ou un groupe d'alvéoles (obs. XIX, XIV).

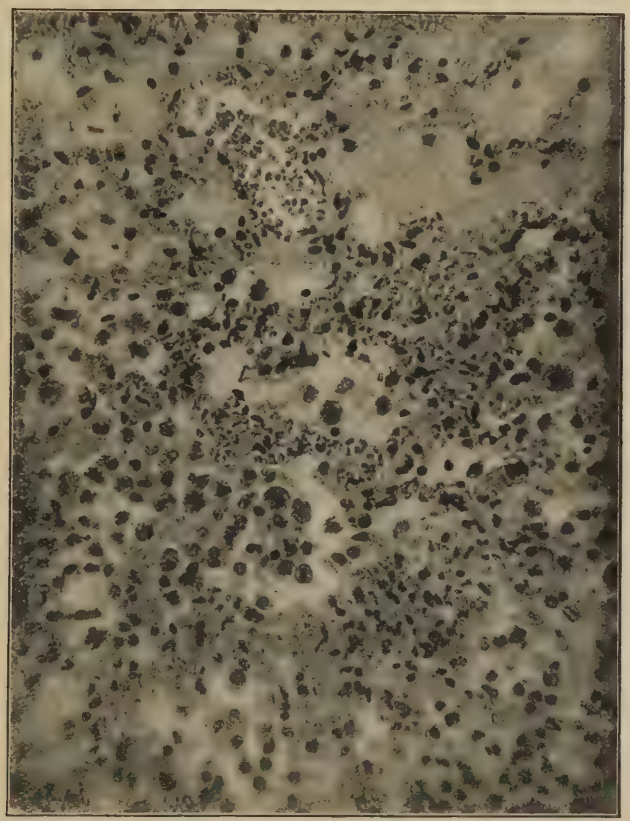


Fig. 33. — *Les lésions de splénisation périfocale* (obs. XIX).
Congestion intense des capillaires ; hémorragies intra-alvéolaires par places. Alvéolite diffuse diapédétique, macrophagique ou œdémateuse.

Les *alvéoles* pulmonaires sont comblés parfois de sang, plus souvent de grosses cellules rondes exactement semblables à celles que nous avons vues plus haut. Ces macrophages se détachent de la paroi alvéolaire après s'être tuméfiés; certains d'entre eux apparaissent chargés de pigment ocre et réalisent de véritables « cellules cardiaques ». Avec ces macrophages « desquamés » se trouvent dans les alvéoles quelques leucocytes

polynucléaires diapédésés, du liquide d'œdème, de la fibrine. Si l'alvéolite macrophagique est la lésion dominante, elle n'est pas uniformément répartie; la fibrine peut exister sous les deux formes qu'a précisées Huebschmann : réticulum comblant toute la cavité ou larges fibres appliquées contre la paroi (fig. 34).

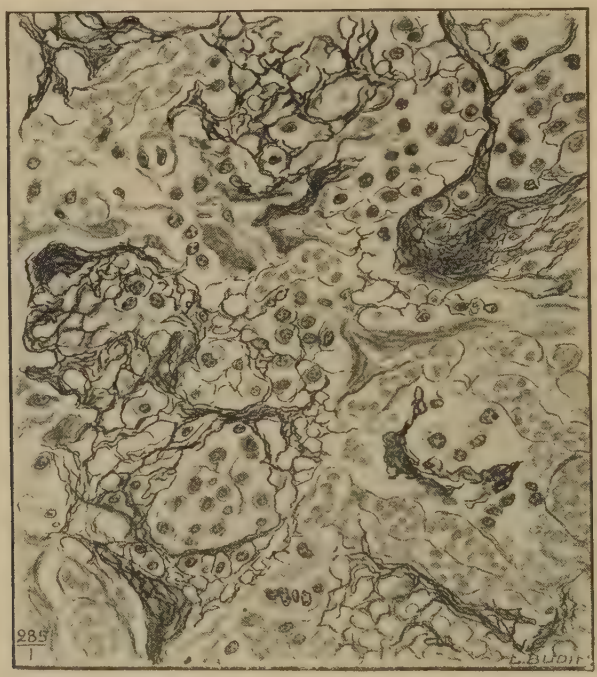


Fig. 34. — *Disposition de la fibrine dans les lésions de splénisation diffuse ou périfocale* (obs. III). Gross. 285.

Les macrophages alvéolaires sont enserrés dans les mailles du réseau fibrineux ; dans d'autres alvéoles, ils sont libres, la fibrine se disposant en lamelles superposées, contre la paroi.

Le processus exsudatif de splénisation est diffus, généralisé à tout le parenchyme pulmonaire ou disposé en foyers circonscrits autour des nodules. Ceux-ci sont ici, presque toujours, du type exsudatif pur ; leur ceinture périphérique d'alvéolite se confond avec la splénisation pulmonaire qui les entoure (obs. XIX, XIV). Celle-ci semble, dit Maurice Letulle, exercer sur eux une « puissance attractive ». C'est dire qu'elle peut participer à la caséification, qui permet seule d'identifier les nodules sur les coupes. Dans un cas (obs. XXIII), nous avons pu voir ainsi la

nécrose massive des blocs fibrineux intra-alvéolaires situés au voisinage du nodule caséeux, nécrose fibrinoïde, signalée par LETULLE, et non caséeuse.

Cette splénisation diffuse, parsemée de nodules caséeux, réalise en somme l'aspect de la « pneumonie acineuse » de THAON.

Ces phénomènes de congestion et d'alvéolite se voient parfois autour de nodules folliculaires (obs. X, XXIII) ou même de nodules fibreux, comme MM. LETULLE et BEZANÇON ont pu l'observer dans un cas rapporté dans la thèse de CLAUDE, comme nous avons pu nous-même l'observer dans l'une de nos observations (XXIV). Les lésions alvéolaires prennent alors un aspect tout spécial que nous verrons plus loin.

2° *PROCESSUS INTERSTITIEL, OU TRAMITE* (1)

En dehors même de toute lésion de splénisation, les poumons des malades morts de tuberculose miliaire apparaissent rarement normaux. Les alvéoles sont libres, mais déformés, rétrécis; et ceci apparaît manifestement dû à l'épaississement quelquefois « colossal » des cloisons interalvéolaires. Cet aspect est celui de la « pneumonie interstitielle » des anciens auteurs (GRANCHER, THAON, HÉRARD et CORNIL, ORTH), lésion extrêmement fréquente tant dans la tuberculose humaine que dans la tuberculose expérimentale et dans les affections non tuberculeuses des poumons (RIBBERT, FEYRTER, ANDRÉ HÉRAUX), observée rarement mais à l'état pur d'ailleurs.

Nous avons constaté ce processus interstitiel dans la plupart des cas ; dans certaines observations, nous l'avons trouvé développé avec une particulière intensité (II, VII, XVIII, XXII, XXIV).

Au faible grossissement, on voit l'épaississement de la trame rayonner autour des nodules miliaires (fig. 35), auxquels il donne une forme anguleuse, s'étaler en éventail d'un axe broncho-vasculaire jusqu'à la périphérie du lobule, réunir deux adventices conjonctives péribroncho-vasculaires d'un même lobule, se disposer sous la plèvre comme les dents d'un peigne. Il est dense en certains points jusqu'à rétrécir considérablement les dimensions des alvéoles (fig. 35); ailleurs, il est à peine marqué. Il paraît avoir une topographie nettement lobulaire (fig. 32). Les alvéoles rétrécis (ou parfois, au contraire, considérablement élargis comme des

(1) Nous donnons momentanément ce nom aux lésions histologiques que nous allons décrire, sans vouloir le moins du monde, pour l'instant tout au moins, faire de celles-ci le substratum du syndrome clinique décrit par MM. BEZANÇON et BRAUN.

bulles d'emphysème [fig. 35]) ont leurs angles émoussés; chaque « nœud » du filet alvéolaire s'épaissit. Les adventices péribroncho-vasculaires paraissent seulement élargies, les cloisons interacineuses deviennent visibles au point que la limite de chaque lobule devient, en certains points, parfaitement nette (obs. XVIII, fig. 32).

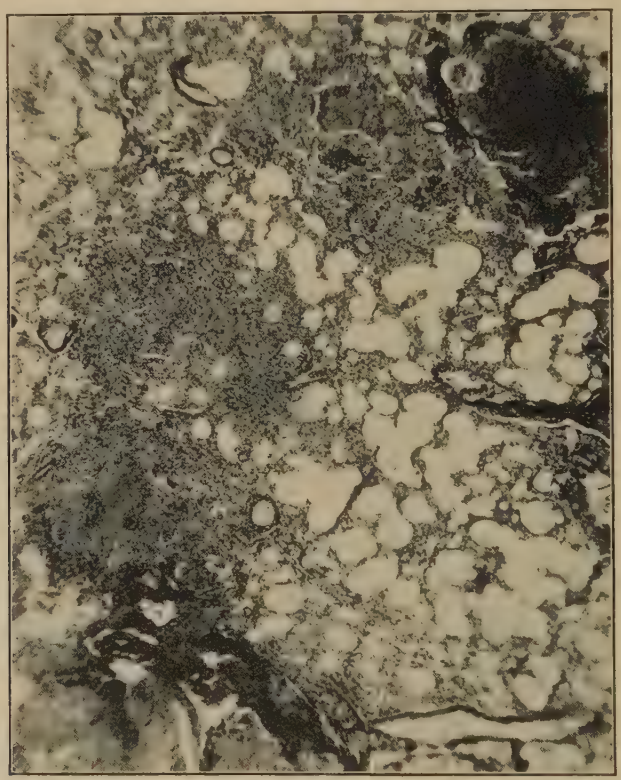


Fig. 35. — *Processus interstitiel périnodulaire* (obs. VII).
Au voisinage immédiat des nodules, les cloisons interalvéolaires, considérablement épaissies, enserrent les alvéoles qu'elles limitent au point que ceux-ci disparaissent ou sont considérablement réduits. Ce processus se confond avec la ceinture lymphoconjonctive des nodules, dont il paraît n'être qu'une prolifération interstitielle périphérique.

Examiné au fort grossissement, ce processus lésionnel interstitiel n'offre aucun caractère de spécificité histologique. Aucun des groupements propres à la tuberculose ne peut y être mis en évidence.

On peut, très schématiquement, en décrire trois aspects, qui ne sont, il est possible de l'affirmer grâce aux données de l'expérimentation, que

trois stades d'une même évolution, laquelle d'ailleurs, hâtons-nous de le dire, n'est pas toujours progressive.

Au *premier stade* (obs. II et XXII, par exemple), la cloison alvéolaire est démesurément épaissie par une dilatation très considérable du capillaire; les parois de celui-ci semblent souvent fort amincies, au point que les hématies paraissent à peine séparées de la cavité alvéolaire par une ligne extrêmement grêle dont il est difficile d'identifier la nature. La cloison interalvéolaire est épaissie aussi par un infiltrat de leucocytes, polynucléaires surtout et lymphocytes, et de cellules mononucléées volumineuses, arrondies, à protoplasma d'autant plus clair que leur volume est plus grand. Que ces derniers éléments proviennent du revêtement endothélial du capillaire, qu'ils soient des cellules du revêtement alvéolaire ou des cellules septales d'Aschoff, peu importe ; ils apparaissent doués des propriétés macrophagiques communes à toutes ces cellules de la paroi de l'alvéole, dont la rigoureuse identification n'a pas d'intérêt ici. On voit certains d'entre eux chargés de pigment ocre.

Les fibres élastiques, refoulées par la dilatation du capillaire, sont encore très nettement visibles. Quelques fins filaments de fibrine, dont il est difficile de dire s'ils sont dans la paroi même de l'alvéole ou s'ils tapissent la cavité de celui-ci, peuvent être aisément colorés.

Tel nous semble être le premier stade du processus interstitiel ; il nous semble répondre assez exactement à ce que Aschoff et Nicol désignent sous le nom de « lésion interstitielle et exsudative ».

Le *deuxième stade*, le plus habituellement rencontré, est caractérisé par des modifications importantes du capillaire interalvéolaire (fig. 36); celui-ci paraît dédoublé, disloqué, fragmenté au milieu de quelques leucocytes et surtout de nombreuses cellules macrophagiques. Certaines d'entre celles-ci ont gardé une forme arrondie et un protoplasma clair ; d'autres, plus petites, plus chromophiles, se disposent le long de la cavité alvéolaire, dans ses angles surtout, qu'elles arrondissent de leur masse. D'autres enfin prennent une forme très allongée, poussent des prolongements en divers sens, semblent subir, en un mot, une véritable métamorphose fibroblastique.

Elles peuvent sembler en effet, dès lors, aptes à précipiter la substance fondamentale sous forme de collagène dont l'apparition caractérise le *troisième stade*.

On voit sur la planche VII (II) que la cloison alvéolaire est à ce stade profondément modifiée, parsemée de fibrilles collagènes ; celles-ci circonscrivent de véritables lacs remplis d'hématies, toujours en nombre considérable. Quelques-uns de ces lacs ont une paroi propre et constituent des capillaires du type embryonnaire, parfois immédiatement adjacents à la cavité de l'alvéole.

Un grand nombre de lymphocytes infiltrent l'ensemble. Quelques macrophages existent encore çà et là; ils sont particulièrement abondants au voisinage immédiat de la cavité alvéolaire, à laquelle ils forment un revêtement très particulier, chaque cellule étant circonscrite par une fibrille collagène (planche VII, II).

Fig. 36. — *Détails histologiques du processus interstitiel* (deuxième stade) (obs. XXII). Gross. 320.

Epaississement considérable d'une cloison interalvéolaire. Cet épaississement n'est ni régulier ni proportionnel ; des parois alvéolaires voisines sont considérablement amincies. Remarquer la dislocation du capillaire interalvéolaire, qui est remplacé par des lacs vasculaires très congestionnés ; les leucocytes ; les très nombreux hystiocytes et leur disposition; les fibrilles élastiques persistantes.

Dès que cette sclérose interalvéolaire a fait son apparition, les fibres élastiques ont disparu.

Chose curieuse, alors que le premier stade lésionnel, congestif et « exsudatif », est généralement étendu à tout le réseau alvéolaire, la lésion semble se localiser plus tard aux points de jonction des cloisons inter-

alvéolaires ; elle forme alors de véritables îlots étoilés (fig. 36 et planche VII) entre lesquels les cloisons sont extrêmement grêles (fig. 35).

L'organisation fibreuse commencée dans le troisième stade du processus interstitiel peut s'accentuer encore; d'épais trousseaux collagènes, comme nous l'avons vu dans certains cas (obs. XXIV), parcourent les cloisons interalvéolaires.

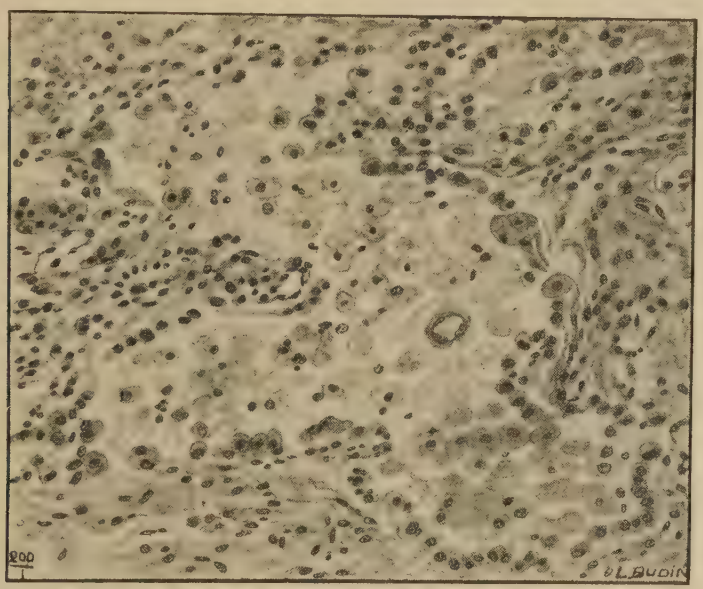


Fig. 37. — *Lésions alvéolaires dans un parenchyme pulmonaire atteint de tramite* (obs. XXIV). Gross. 200.

Le contenu de l'alvéole représenté ci-dessus est celui, très banal, que l'on observe dans toute lésion tuberculeuse exsudative : macrophages bacillifères en voie de caséification ou caséifiés, leucocytes, fibrine. Mais la paroi alvéolaire est épaissie, sclérosée, bref, atteinte de ce processus interstitiel représenté sur la planche VII (II) ; elle réagit vivement : les histiocytes y sont très nombreux, volumineux, arrondis et émigrent. Une assise continue de cellules cuboïdes du type « fœtal » tapisse l'alvéole et lui donne un aspect « adénomateux ». De ce revêtement semblent bien se détacher des éléments qui vont former les macrophages libres intra-alvéolaires.

Ce processus interstitiel, d'abord « exsudatif », puis scléreux, est rigoureusement systématique; il ne mutile jamais les cavités alvéolaires que pour les déformer et pour émousser leur contour anguleux. C'est une lésion de la trame qui diffuse, comme nous l'avons vu dans les observations VII et XXIV, jusqu'à épaissir les adventices des axes broncho-vasculaires, des veines périlobulaires, jusqu'à former autour des acini lobu-

laires des cloisons conjonctives bien visibles (fig. 26 et 32; obs. XVIII).

Processus presque constant dans toute « granulie pulmonaire », il coexiste surtout avec les nodules folliculaires (obs. II, VII, XXII) et avec les nodules fibreux (obs. XVIII et XXIV). Cela ne veut pas dire, loin de là, qu'à une forme de nodule déterminée corresponde un stade lésionnel déterminé de la « tramite ».

*
**

Il arrive (obs. XXIV) que des lésions d'alvéolite surviennent dans un parenchyme pulmonaire atteint de ce processus interstitiel ; l'aspect réalisé est un peu spécial et mérite d'être précisé. Comme on peut le voir sur la figure 37, le contenu alvéolaire (macrophages libérés, polynucléaires) ne diffère en rien de celui qui caractérise l'alvéolite « desquamative » que nous avons vue à propos du nodule exsudatif. Mais le revêtement cuboïde continu que présente la cavité donne à celle-ci un aspect véritablement adénomateux, sur la signification duquel nous avons ailleurs insisté (1). On voit quelques-unes de ces cellules pariétales se tuméfier et tomber dans la cavité pour subir le sort commun : la caséification.

La paroi de l'alvéole qui avait subi l'organisation fibreuse subit des modifications considérables, les cellules allongées fibroblastiques qui s'y trouvent incluses se gonflent, s'arrondissent, tandis qu'un afflux leucocytaire important apparaît.

LÉSIONS DES BRONCHES, DES VAISSEAUX ET DES LYMPHATIQUES

La localisation des nodules autour des conduits aériens ou vasculaires, les altérations propres à chacun de ceux-ci, ont pu permettre à certains auteurs d'identifier des formes pathogéniques de la tuberculose miliaire. Pour Charcot, le nodule péribronchique évoquait l'idée d'une infection aérogène. Le siège juxtabronchique ou juxtabronchiolaire des foyers miliaires est, aux yeux de Letulle, une preuve presque certaine de ce processus, tandis que la topographie vasculaire des lésions est un témoin de leur origine sanguine.

Il importe, semble-t-il, d'essayer de préciser, avant de donner notre opinion, les altérations des bronches et des vaisseaux telles qu'elles se présentent dans les poumons « granuliques ».

(1) Voir : René Huguenin, P. Foulon et J. Delarue : « Le revêtement de l'alvéole pulmonaire ; ses destinées pathologiques » (*Ann. d'Anat. pathol.*, 1929, n° VII).

1° ***Les bronches*** peuvent être, comme nous l'avons vu, profondément altérées au voisinage d'un foyer miliaire, dont le centre caséeux va s'évacuer dans le conduit aérien. Des nodules interstitiels peuvent aussi se développer dans leur adventice.

Elles peuvent présenter, loin de toute lésion en foyer, des altérations : desquamation de leur épithélium, infiltration et dislocation de leur paroi.

Les lésions bronchiques sont souvent, et ceci est particulièrement net dans une de nos observations (VIII), des lésions suppuratives. Un afflux considérable de polynucléaires remplit la lumière du conduit aérien, infiltre leur paroi et fuse souvent dans le parenchyme avoisinant. *Il semble y avoir, dans tous les cas, une relation étroite entre les lésions bronchiques et l'abondance des polynucléaires.* L'apparition de ceux-ci précède peu la dégénérescence caséeuse de la paroi bronchique.

Nous avons pu voir (obs. III, XI, XVIII et XXIV) des altérations consistant surtout en sclérose de la paroi bronchique, mutilation de l'appareil élastique et modifications de l'épithélium. Les cellules prennent une forme aplatie, perdent leur bordure ciliée, et se disposent sur plusieurs assises ; elles semblent en voie de métamorphose malpighienne. De telles lésions frappent surtout les bronches de petit calibre ; les bronches cartilagineuses sont le plus souvent intactes. Ajoutons qu'il est de nombreux cas où l'appareil bronchique est dépourvu de toute altération.

2° ***Les vaisseaux*** peuvent être atteints de différentes façons. Englobés dans une zone de caséification, ils sont bien vite thrombosés et détruits. Cette destruction totale du vaisseau, bien vue et étudiée par Martin, par Laveran, peut être réalisée de trois façons différentes :

a) Elle peut résulter de l'extension caséifiante d'un foyer alvéolaire ;

b) Parfois c'est dans l'adventice même de l'artère ou de la veine que débute la lésion (fig. 31) ; la paroi du vaisseau est alors détruite (fig. 30) *de dehors en dedans* par l'extension de la caséification. Nous avons maintes fois constaté ce fait (obs. VII, XII, XI). On peut s'en rendre compte en voyant que la masse caséeuse est située en majeure partie en dehors de l'armature élastique persistante. L'organisation conjonctive du nodule miliaire peut survenir avant l'oblitération complète du vaisseau, qui reste partiellement perméable (fig. 30).

c) Dans d'autres cas, c'est bien dans la lumière même de l'artère ou de la veine que débute la lésion. Les cellules endothéliales se gonflent et prennent une forme arrondie. La couche conjonctive sous-endothéliale s'épaissit démesurément et bourgeonne à l'intérieur du vaisseau jusqu'à diminuer de moitié sa lumière (fig. 38). Un afflux de cellules rondes et de leucocytes prend part à cette endovascularite végétante, rapidement thrombosante. La caséification spécifique ne tarde pas à apparaître ;

elle fait *tache d'huile* et atteint bien vite la paroi du vaisseau, qu'elle altère *de dedans en dehors,* détruisant d'abord la limitante élastique interne. Ce n'est que secondairement que l'adventice périphérique est atteinte, puis les alvéoles pulmonaires péri-jacents. La lésion se fixe souvent avant destruction de la paroi.

Un véritable nodule folliculaire giganti-cellulaire intravasculaire (fig. 38 et 39) peut être formé après métamorphose épithélioïde des cellules endothéliales du vaisseau. Il est adossé à la paroi du vaisseau, épaissie et sclérosée à ce niveau ; il en rétrécit plus ou moins la lumière, d'ailleurs en partie ou en totalité thrombosée.

Telle est la lésion primitivement vasculaire exsudative ou folliculaire, voire fibreuse. Schüppel l'a observée le premier, puis Weigert, Vaugge, Koch, Hayan, Herxheimer. Borrel et Yersin l'ont reproduite expérimentalement ; Henschen y a récemment insisté en précisant le mode de formation des follicules intravasculaires. Nous l'avons constatée dans beaucoup de nos cas (obs. XIII, XIV, XIX, XXII).

3° Il est beaucoup plus difficile de reconnaître les lésions des ***canaux lymphatiques,*** qui sont, dans un poumon normal, fort difficiles à identifier. Dans les poumons tuberculeux, leurs altérations se confondent habituellement avec celles des acini pulmonaires voisins et avec celles des bronches et des vaisseaux, au voisinage immédiat desquels ils se trouvent. Tout au plus pourra-t-on soupçonner leur rôle de vecteurs du virus tuberculeux d'après la topographie des lésions.

Pour que l'on puisse les étudier, il faut que certaines conditions soient réalisées, que les adventices conjonctives péribronchiques vasculaires soient extrêmement développées et épaissies. Ce fait était réalisé dans deux de nos observations (VII, et surtout XI). Nous avons pu voir ainsi, au sein d'un tissu conjonctif fort riche en collagène, des nodules exactement arrondis, formés par de grosses cellules macrophagiques, toutes intactes ou, plus souvent, toutes en voie de caséification (fig. 40).

Légende des figures 38 et 39.

Fig. 38 et 39. — *Lésions endovasculaires* (obs. IX).

La figure 38 montre une veine pulmonaire coupée au niveau de l'abouchement d'une collatérale. Celle-ci, comme le tronc veineux, a sa lumière oblitérée en totalité ou en partie par des formations tuberculeuses largement implantées sur la paroi vasculaire. Le nodule qui occupe la collatérale est caséifié en son centre et dépourvu de formations épithélio-giganti-cellulaires, à l'inverse du nodule plus volumineux voisin. Le parenchyme pulmonaire adjacent à ces vaisseaux est altéré : en haut, lésions interstitielles; en bas, lésions d'alvéolite.

Sur la figure 39 se voient mieux les détails histologiques de la structure du nodule (une cellule géante peut être devinée au centre de la figure) ; en haut et à droite, zone de nécrose caséeuse centrale ; à gauche, altérations de la paroi vasculaire : épaississement et sclérose.

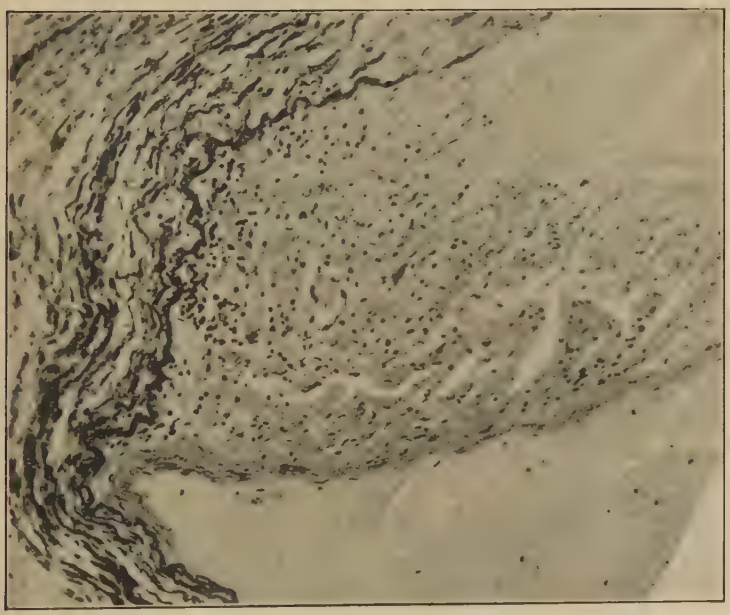


FIG. 38 ET 39.

On peut s'en rendre compte en voyant, comme sur la figure 40, un fin revêtement endothélial partiellement desquamé de la paroi fibreuse ; on le voit mieux encore sur la figure 41, qui montre le début du processus de lymphangite tuberculeuse. Les éléments cellulaires qui se trouvent

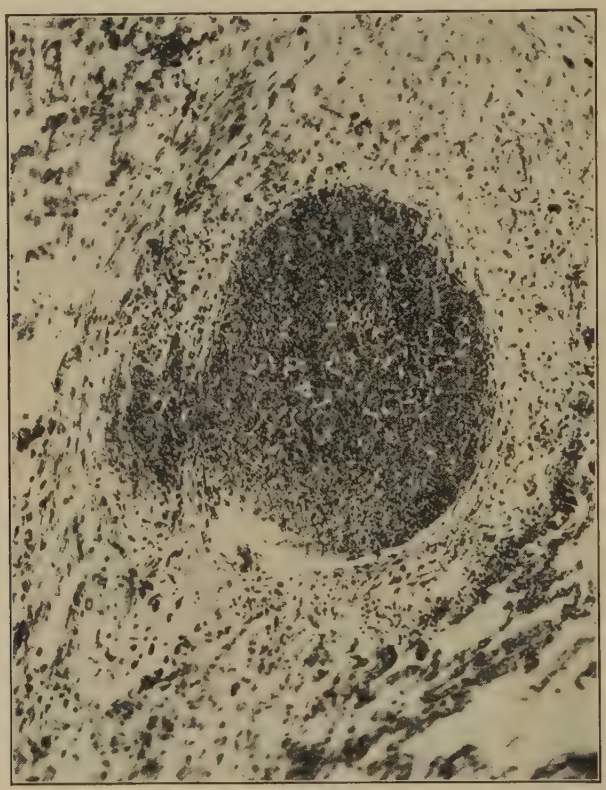


Fig. 40. — *Nodule intralymphatique* (obs. XI).

Formé de macrophages et de lymphocytes, nettement limité, arrondi, ce nodule siège dans un vaisseau lymphatique comme en témoignent quelques débris d'endothélium visibles dans l'hiatus artificiel situé à la partie inférieure du nodule. Ce nodule est *interstitiel*, inclus dans une épaisse adventice conjonctive, au voisinage de laquelle les alvéoles sont à peu près sains.

dans les canaux lymphatiques sont de grosses cellules rondes en tous points analogues aux macrophages alvéolaires et douées des mêmes propriétés de phagocytose: certains apparaissent parfois chargés de pigment ocre, et, comme nous le verrons, de bacilles.

Ces lésions représentent bien un processus de lymphangite tubercu-

leuse, dont M. Letulle, Assmann, Hurtega ont donné des descriptions si complètes. Dans nos deux cas (VII et XI), elles sont étendues entre un foyer primaire cunéiforme de la base et des adénopathies médiastines.

Fig. 41. — *Lymphangite tuberculeuse* (même cas).

La cavité représentée ci-dessus est une fente lymphatique située dans l'adventice, très développée et envahie de collagène, d'un axe broncho-vasculaire. Le revêtement endothélial persiste encore en certains points. Des histiocytes, pour la plupart peu altérés, des lymphocytes, relativement peu nombreux ici, sont libres dans la cavité ; les colorations au Ziehl permettent aussi de voir de très rares bacilles intracellulaires.

Des coupes en série précisent que la lymphangite tuberculeuse ne forme pas de traînées continues, mais des nodules échelonnés sur le parcours des canaux lymphatiques. Ces nodules constituent bien, eux, des nodules interstitiels ; nous venons de voir qu'ils ne présentent pas toujours d'organisation folliculaire (obs. XI, f. 40).

III. — ÉTUDE HISTOBACTÉRIOLOGIQUE

Les bacilles de Koch nous sont apparus très inégalement répartis dans les diverses lésions du poumon.

1° Ils sont toujours nombreux dans les nodules exsudatifs et présentent, par rapport aux lésions, une disposition qui mérite d'être précisée. Leur abondance est surtout grande dans la zone de caséification incomplète, où persistent encore des débris nucléaires, alors qu'ils sont relativement rares dans la masse centrale de caséum.

Dans la zone d'alvéolite fibrineuse et macrophagique, les bacilles peuvent manquer. Si l'on en trouve, ils sont toujours intracellulaires, inclus dans le protoplasma d'un des macrophages intra-alvéolaires. Ils n'apparaissent libres dans la cavité alvéolaire que lorsque la caséification de la cellule qui les contenait est réalisée. Il en est de même dans les îlots d'alvéolite tels qu'en représentent les figures 18 et 19.

Dans les nodules exsudatifs volumineux, riches en polynucléaires, atteints de cette « fonte suppurative » dont parle Maurice Letulle, les bacilles sont d'une extrême abondance, au point que (obs. VIII) leurs amas, colorés par la fuchsine de Ziehl, soient visibles sur les coupes au faible grossissement, comme le sont les bacilles de Hansen sur les coupes de lésions lépreuses.

Partout, d'ailleurs, où se trouvent des îlots de polynucléaires (alvéoles, bronchioles, nodules exsudatifs), nous avons trouvé de nombreux bacilles; ces constatations cadrent parfaitement avec celles qu'a faites M. Letulle.

2° Dans les nodules folliculaires, alvéolaires ou interstitiels, les bâtonnets acido-résistants sont très rares. Ce n'est que dans le centre caséeux des plus volumineux d'entre eux que nous avons pu en mettre quelques-uns en évidence et jamais dans les follicules périphériques épithélio-giganti-cellulaires. Une seule exception à cette règle est réalisée dans une de nos observations (VII): les plasmodes multinucléées des nodules folliculaires contiennent parfois des bacilles tuberculeux. Il s'agit dans ce cas d'une tuberculose miliaire chez un nourrisson ; nous aurons à formuler à ce sujet quelques hypothèses.

3° Dans les nodules fibreux, nous n'avons jamais trouvé de corps bacillaires.

4° Dans les lésions de splénisation périnodulaire, il en existe, çà et là, des amas d'abondance variable. Ils coexistent toujours avec un début de nécrose caséeuse des éléments cellulaires intra-alvéolaires ou de la fibrine

et avec un afflux de leucocytes polynucléaires ; nous avons pu voir quelques bacilles dans la paroi, inclus dans des macrophages en train de se détacher de celle-ci ou dans des leucocytes polynucléaires.

5° Dans le processus interstitiel, à quelque stade qu'il apparaisse, il est impossible de colorer des bacilles acido-résistants.

6° Quant à leur recherche dans les *bronches*, dans les *vaisseaux* et dans les *lymphatiques*, elle donne des résultats variables. Ils sont abondants dans les bronches altérées et surtout dans celles qui, situées au voisinage de foyers caséeux, contiennent des polynucléaires.

Nous avons pu (obs. XXIII, XXV) en voir quelques-uns inclus dans des polynucléaires intravasculaires.

L'observation XI nous a révélé leur présence dans les vaisseaux lymphatiques.

*
**

Telle est, dans l'ensemble, la disposition des bacilles dans les lésions. Nous insisterons plus loin sur quelques particularités.

Dès à présent, quelques remarques sont nécessaires :

a) Il s'en faut que le nombre des bacilles soit seulement conditionné par le type histologique des lésions ; il est assez variable d'un cas à l'autre. Très abondants dans certains poumons granuliques (obs. VII, VIII), ils sont assez rares dans d'autres (obs. III, XI). Nous en avons toujours trouvé cependant après fixation à l'alcool, coloration par les diverses méthodes tinctoriales préconisées (Ziehl-Neelsen, Orth, Doubrow, etc., etc.), et examen prolongé des coupes. Jamais nous n'avons observé de cas de granulie sans bacilles, analogue à celui de M. Paisseau et M^lle^ Bœgner.

b) Les colorations des coupes par la méthode de Gram n'ont jamais pu nous révéler de ces « microbes associés », iodophiles ou non, dont M. Letulle et P. Halbron ont discuté le rôle dans le « ramollissement suppuratif » des foyers caséeux. Les bacilles acido-résistants se sont toujours révélés *seuls* dans les nappes de polynucléaires, dégénérés ou non, les plus abondantes.

c) En revanche, soit au centre des nodules folliculaires, soit dans certains alvéoles, situés à la périphérie des nodules en voie d'organisation, soit dans le processus interstitiel, avant l'apparition du collagène, nous avons pu voir quelques granulations acido-résistantes, ou des bâtonnets iodophiles ou colorés par le bleu de méthylène, toujours intracellulaires (obs. III, VII, XIII).

Nous ne pouvons nous empêcher de rapprocher ces granulations et

ces bâtonnets non acido-résistants, rencontrés dans des lésions peu « actives », de ce que tant d'auteurs considèrent actuellement comme des formes atténuées ou atypiques du bacille de Koch.

Une certitude à ce point de vue serait, en faveur de notre opinion concernant l'histogénèse des lésions tuberculeuses du poumon, un argument de grande valeur et expliquerait, comme l'a dit M. Letulle, la rareté ou l'absence des bacilles acido-résistants dans certaines formes de « granulies ». Mais nous nous garderons de conclure, faute de données expérimentales suffisantes pour confirmer ce qui n'est, après tout, qu'une hypothèse.

*
**

Toutes ces constatations histobactériologiques peuvent être ainsi résumées :

Le nombre des bacilles dans la tuberculose miliaire des poumons varie: 1° en raison directe du volume du nodule miliaire; 2° en raison directe du nombre des polynucléaires ; 3° en raison inverse de l'importance de l'organisation conjonctive du nodule ; 4° varie, enfin, d'un cas à l'autre, toutes choses égales d'ailleurs.

IV. — ÉTUDE D'ENSEMBLE DES LÉSIONS

1° *Peut-on, de l'aspect macroscopique des nodules, déduire leur structure histologique ?*

On a cru longtemps pouvoir identifier les lésions d'après leur aspect macroscopique, d'après leur taille, leur couleur, leur topographie et leur groupement. Virchow, Reinhardt, puis Empis, Luys, Robin croyaient reconnaître aisément la « néoplasie grise » et la « granulation fibroplastique ». Plus tard, Hérard, Cornil et Hanot, Rindfleisch, Grancher, peut-être par réaction au dualisme de Virchow, n'étaient pas aussi catégoriques. L'Ecole française avec Maurice Letulle, MM. Bezançon et Braun, et de nombreux auteurs, a établi un lien entre la granulation tuberculeuse et le nodule folliculaire d'une part, entre le tubercule miliaire opaque, groupé en corymbe, et l'îlot de « bronchio-alvéolite » d'autre part.

Cette distinction, contre laquelle un certain nombre d'auteurs se sont élevés, admet qu'à chaque aspect macroscopique correspond une structure histologique bien déterminée.

Dans nos vingt-cinq cas, sauf un, nous avons essayé de contrôler cette opinion.

a) Onze fois, les nodules étaient histologiquement exactement ce que leur aspect nous avait fait prévoir à l'autopsie, d'après les descriptions de Maurice Letulle (obs. VI, VII, XII, XV, XVII, XVIII, XX, XXI,

Dans cinq cas, il existait deux types macroscopiques différents auxquels se superposaient exactement les lésions histologiques : d'un poumon à l'autre (obs. XXV), d'un lobe à l'autre (obs. XVII, XXI) ou dans un même lobe (obs. XXIV).

b) Quatre fois nos prévisions ont été partiellement confirmées (obs. IV, IX, X, XXIII). Dans trois observations (IX, X, XXIII), à un seul type macroscopique correspondaient deux types histologiques.

c) Neuf fois elles se sont révélées complètement inexactes. Dans six cas, des « granulations » typiques se sont montrées histologiquement des « tubercules miliaires » (obs. I, II, III, XIV, XVI, XIX).

Dans un cas (obs. XXII), des « tubercules » macroscopiquement caractéristiques étaient histologiquement des nodules folliculaires en parenchyme sain ; dans les autres cas, à deux aspects macroscopiques correspondaient un seul type histologique.

Le groupement corymbique peut être réalisé par des lésions folliculaires (obs. XXII).

Des nodules extrêmement petits peuvent être aussi bien des « îlots d'alvéolite » que des nodules folliculaires. Grancher, puis surtout Rénon et Géraudel, ont bien démontré ce fait. M. Rist a rapporté, avec MM. Rolland, Jacob et Hautefeuille, des cas forts démonstratifs à cet égard, comme nous paraît l'être aussi l'une de nos observations (XIII).

L'état d'ensemble du parenchyme pulmonaire qui sépare les granulations est peut-être davantage capable de faire prévoir les lésions, et MM. Letulle et Bezançon ont insisté sur ce fait: une splénisation diffuse s'observe habituellement autour des nodules exsudatifs (obs. XIV, XIX). Mais cela est loin d'être constant ; il existe des nodules exsudatifs en parenchyme sain (obs. III, XIII) et des nodules organisés en parenchyme splénisé, telle l'observation d'asphyxie tuberculeuse aiguë rapportée dans la thèse de Claude, tel aussi l'un de nos cas (XXII).

La présence d'une petite cavité visible au centre du nodule n'est pas absolument caractéristique du nodule bronchio-pneumonique exsudatif (obs. XII).

Il nous semble, en définitive, que si la coloration et l'opacité du nodule renseignent sur le degré de sa caséification, il est un seul caractère qui permette de reconnaître sa structure histologique ; c'est sa *consistance*. Ce caractère s'est révélé rarement trompeur. Il n'avait pu manquer de frapper Bayle, qui en faisait un critère absolu pour l'identification des granulations. On sait aujourd'hui, grâce à Hérard et Cornil, à Bard, à Letulle et Bezançon, que les granulations de Bayle sont des granulations fibreuses telles que nous les avons rencontrées dans diverses observations (XVIII et XXIV).

2° *Existe-t-il des « formes » histologiques bien tranchées ?*

En d'autres termes, trouve-t-on, chez un même malade, exclusivement des nodules folliculaires ou des nodules exsudatifs ?

Maurice Letulle, MM. Bezançon et Braun ont séparé deux types anatomiques bien distincts : la « tuberculose miliaire » des poumons, faite d' « îlots de bronchio-alvéolite », de nodules exsudatifs, et la « granulie » caractérisée par des « granulations », c'est-à-dire par des nodules folliculaires. A ces deux formes lésionnelles fondamentales, ces auteurs ajoutent la forme nodulaire fibreuse.

Bien qu'admettant, à l'inverse des auteurs français, que les lésions folliculaires puissent souvent être intra-acineuses (foyer acino-nodulaire productif), l'Ecole allemande, avec Aschoff, Nicol, Ulrici, Wœner, classe pareillement les lésions miliaires du poumon en deux types principaux : la forme « exsudative » et la forme « productive », folliculaire, distinction qui paraît essentielle à M. de Meyenburg.

Elle est peut-être un peu trop schématique.

S'il existe des cas, en effet, où, en dehors des lésions manifestement plus anciennes, les nodules sont tous du même type, il en est beaucoup d'autres où les nodules sont à la fois exsudatifs et folliculaires, où coexistent chez un même malade, dans un même poumon, des « tubercules miliaires » et des « granulations »; il en est d'autres où les nodules, bien que dépourvus de véritables follicules épithélio-giganti-cellulaires, présentent cependant une organisation conjonctive manifeste. A côté des formes « exsudatives » pures et des formes « productives » pures, il existe donc des formes *mixtes* (association des deux types précédents) et *intermédiaires* (de Meyenburg). MM. Huebschmann et Arnold, parmi les trente-cinq cas de « tuberculose miliaire hématogène », c'est-à-dire de « granulie », qui ont servi de base à leur remarquable travail des *Virchow's Archiv* (1924), trouvent à l'autopsie : treize fois des lésions uniquement exsudatives, treize fois des nodules tous folliculaires et neuf fois des formes intermédiaires ou mixtes.

M. de Meyenburg rapproche de cette statistique, qu'il cite, les faits qu'il a observés lui-même : sur dix-sept cas de « granulie » autopsiés en une année à son institut de Zurich, sept étaient des formes exsudatives pures, cinq des formes productives pures, cinq des formes intermédiaires ou mixtes.

Parmi nos vingt-cinq observations : huit fois nous n'avons trouvé à l'autopsie que des nodules exsudatifs, cinq fois nous n'avons trouvé que des nodules « productifs », douze fois les deux formations coexistaient. Encore, parmi les huit cas de « granulie » à nodules exsudatifs, trois seulement pourraient être qualifiés de formes exsudatives pures; les cinq autres semblent plutôt réaliser des formes intermédiaires.

Cette statistique personnelle ne se superpose guère, quant à la fréquence relative de chacune des formes, avec celles de MM. Huebschmann et Arnold et de M. de Meyenburg. On peut expliquer ce fait par les variations personnelles d'interprétation des formes mixtes ; parmi celles-ci, il est évidemment des formes à type « exsudatif » prédominant et à type « productif » prédominant. Il nous suffit, quant à nous, pour parler des formes mixtes, que des nodules folliculaires et non folliculaires coexistent dans les poumons, quel que soit leur rapport numérique.

Quoi qu'il en soit, le fait seul que ces formes existent, fort diverses d'ailleurs (voir planche VII, I) rend, à notre sens, difficile toute tentative de classification histologique rigoureuse des lésions.

Le problème pathogénique et anatomo-clinique des « granulies » réside, en grande partie, dans ces formes mixtes.

Maurice Letulle et M. Bezançon en reconnaissent la fréquence et distinguent, à vrai dire, plutôt deux « lésions » que deux « formes »: « La

bronchio-alvéolite caséeuse, disent-ils, et le nodule plurifolliculaire se prêtent maintes fois un réciproque appui, pouvant aller jusqu'à s'engendrer l'un par l'autre. »

Ces deux formations sont-elles simples témoins contemporains de deux processus pathogéniques différents ? Ont-elles entre elles un rapport direct de causalité et procèdent-elles du même processus ? L'étude de leur histogénèse nous permettra de tenter la solution de ce problème.

3° Il est intéressant, après cela, et avant de confronter les formes cliniques et les types anatomiques des « granulies », de connaître *la structure des nodules des différents viscères.*

L'identification de la « granulie généralisée », opposée à la « tuberculose miliaire », suppose que, dans tous les organes, poumons compris, les nodules sont du type folliculaire, qu'elle est caractérisée, comme le croyait Empis, par l'éruption généralisée des « granulations fibro-plastiques », toutes semblables.

Les tuberculoses viscérales diverses du foie, du rein, etc..., éveillent dans l'esprit de la plupart des médecins l'idée de formations histologiques épithélio-giganti-cellulaires. Et ceci est, en grande partie, justifié par les faits ; les lésions folliculaires sont beaucoup plus fréquentes dans les différents viscères (centres nerveux exceptés) que dans le poumon. Il en est ainsi dans les granulies. M. Huebschmann est d'accord sur ce point avec tous les auteurs.

a) Dans 70 % de nos cas, les nodules des différents viscères sont des nodules folliculaires.

b) Dans d'autres observations (V, XI, XIV), tous les nodules viscéraux sont dépourvus d'organisation folliculaire ou conjonctive. Il en est ainsi surtout dans le rein, où se voient des plages de nécrose glomérulaire, entourées de volumineuses cellules rondes qui participent à la caséification, et dans le foie, où nous avons pu voir (obs. XI et XIV) de multiples îlots, très petits, de nécrose, entourés de leucocytes polynucléaires et de cellules rondes, situés en plein lobule hépatique ou au voisinage d'un espace porte.

On ne peut s'empêcher de rapprocher — *mutatis mutandis* — ces nodules tuberculeux dépourvus d'organisation folliculaire des foyers miliaires « exsudatifs » du poumon. Comme ceux-ci, ils peuvent être fort étendus ou très petits. Comme ceux-ci, on peut les voir avant toute caséification ; ils sont formés alors par des amas de cellules macrophagiques arrondies, peu chromophiles, morphologiquement semblables aux macrophages alvéolaires du poumon.

Dans le foie, les reins, la rate, comme dans les poumons, de telles lésions exsudatives se révèlent, à l'inverse des nodules folliculaires, riches en bacilles acido-résistants.

c) Il arrive que les lésions soient folliculaires dans la rate, par exemple, et exsudatives dans les reins ou le foie (obs. IX, X). M. Benda (de Berlin) a constaté, dans un même organe, dans le rein en particulier, la coexistence de deux formes histologiques nodulaires. Nous avons observé la même chose dans la rate et dans le foie, comme aussi dans le rein (obs. XI, X, IX).

*
**

Il est intéressant aussi de comparer la structure histologique des nodules pulmonaires avec celle des autres nodules viscéraux.

a) Dans quatre de nos cas seulement, les nodules granuliques sont partout du même type : deux fois (obs. XXII et XVIII), il s'agit partout de « granulations », de nodules folliculaires ; deux fois (obs. XI et XIV), tous les viscères (poumons compris) sont parsemés de « tubercules miliaires », de nodules exsudatifs.

b) Dans dix cas, les lésions sont de structure différente : les nodules sont folliculaires dans les viscères et exsudatifs dans les poumons.

c) Dans deux cas, « granulations » et « tubercules miliaires » sont associés dans tous les organes.

Cette absence d'uniformité des lésions dans les « granulies » les plus disséminées n'a pu manquer de frapper beaucoup d'auteurs. MM. Korteweg, Huebschmann et Arnold, Cardis, de Meyenburg l'ont bien souvent constatée ; Rolland a rapporté, en 1927, une observation analogue à celles du groupe *b* ci-dessus.

4° *Peut-on, de la topographie des nodules pulmonaires, conclure à la voie empruntée par le bacille ?*

Nous avons vu que les lésions observées tant macroscopiquement qu'histologiquement présentaient une topographie parfois fort différente.

La figure 13 montre une dissémination totale, générale, homogène des nodules. Inversement, les formations miliaires peuvent présenter un groupement très particulier (fig. 16) en corymbe, en rosette, tel que de véritables amas caséeux à contour polycyclique peuvent être réalisés après confluence des nodules. Le microscope révèle ces nodules confluents situés autour d'une bronchiole, tandis que les lésions disséminées sans ordre apparent et isolées les unes des autres sont fort souvent situées, avec une systématisation remarquable, au voisinage des vaisseaux.

Cette différence de topographie, parfois si nette, a permis à Maurice Letulle, à MM. Bezançon et Braun, de distinguer le « tubercule » bronchio-alvéolaire d'origine aérienne de la « granulation » d'origine sanguine. Les auteurs étrangers n'admettent d'ailleurs pas tous cette classi-

fication des lésions miliaires. Elle ne paraît pas, en effet, répondre à la totalité des cas. Si les nodules péribronchiolaires sont parfois d'origine aérienne, ils peuvent être — l'expérimentation nous le montrera — d'origine sanguine.

Après la seule étude morphologique des lésions, il paraît donc plus difficile qu'on pourrait le penser au premier abord d'affirmer que la voie suivie par le bacille a été aérienne ou sanguine.

La remarquable systématisation des nodules autour des vaisseaux, telle qu'elle nous est apparue dans l'observation VII, ne permet pas non plus de conclure à l'origine sanguine des lésions. On peut voir, en effet, le nodule caséeux détruire la paroi vasculaire de dehors en dedans (fig. 30) et débuter (fig. 31) dans l'adventice conjonctive périvasculaire; l'apport des bacilles par voie lymphatique dans ces cas nous semble infiniment probable. La voie lymphatique est aussi capable, d'ailleurs, d'expliquer, comme dans l'observation XI, la topographie des nodules dans l'adventice péribronchique et leur développement autour des canaux aériens. Klemperer, Assmann pensent ainsi.

Seule est vraiment caractéristique sur les coupes histologiques, et démonstrative, la présence des follicules intravasculaires (fig. 38 et 39).

SYNTHÈSE ANATOMO-CLINIQUE

Empis, identifiant la « granulie » et faisant de ses formes cliniques une classification schématique, pensait que le substratum anatomique de la « maladie », à peu près univoque, était une dissémination totale de « granulations » que Schüppel, que Colberg, que Hérard et Cornil avaient montrées juxtavasculaires, que Virchow et Langhans avaient montrées constituées histologiquement par un agglomérat de follicules.

Une fois reconnue la nature tuberculeuse de la « granulie », celle-ci restait une entité clinique dans le cadre de la tuberculose, caractérisée par ses symptômes bien spéciaux et ses lésions bien particulières. La « granulie », quelles que fussent ses formes cliniques, était représentée anatomiquement par les « granulations grises » de Virchow, qui étaient considérées comme les formations tuberculeuses les plus jeunes. Elle était la forme la plus grave, la plus aiguë de l'infection bacillaire. Elle résultait d'une dissémination des bacilles par voie sanguine.

Il apparut bientôt que la conception d'Empis et de ses contemporains était trop schématique. Au seul point de vue clinique, le polymorphisme des « granulies » est devenu, de jour en jour, plus évident, au point qu'il a été décrit de la maladie de nombreuses formes nouvelles qui répondent toutes soit à un groupement symptomatique un peu spécial, soit à une évolution particulière.

La connaissance des « granulies discrètes », des « granulies migratrices », des « granulies curables », et de tant d'autres formes encore, a détruit peu à peu, et élargi, le cadre clinique fixé primitivement par Empis.

Toutes ces « formes » nouvelles correspondent-elles à des lésions particulières ?

M. Bard pensait déjà — hypothèse non rigoureusement vérifiée — que les « granulies discrètes » ont pour substratum anatomique des granulations fibreuses et que les granulies suppurées sont réalisées par un type particulier des lésions miliaires.

Le coup le plus sévère et, somme toute, initial, porté à l'unité anatomo-clinique de la granulie date des travaux de MM. Bezançon et Braun, effectués à l'hôpital Boucicaut avec Maurice Letulle. Deux observations de la

forme asphyxique de la maladie venant après d'autres faits analogues, observés à l'hôpital Tenon par MM. Bezançon et Braun, démontrèrent que le substratum anatomique de la « granulose suffocante » n'était pas toujours l'éruption disséminée de « granulations fibro-plastiques », de nodules folliculaires telle que la décrivaient Empis et Jaccoud.

Dans le premier cas rapporté, il s'agissait de nodules d'alvéolite à centre caséeux, de foyers exsudatifs. L'examen histologique montrait, dans le second cas, étudié dans la thèse de Claude, que les lésions miliaires étaient des îlots de sclérose, des « granulations miliaires fibrosées » entourées de phénomènes congestifs intenses.

L'intérêt de ces deux observations était considérable.

A propos de la première, Maurice Letulle et M. Bezançon démontrèrent « qu'on confond souvent avec la granulie des lésions broncho-alvéolaires, nodulaires, en elles-mêmes assez banales, puisque ce sont elles qu'on observe en réalité dans les lésions jeunes de la phtisie vulgaire ; mais elles en diffèrent par ce fait qu'au lieu d'être relativement discrètes, en corymbes, au pourtour d'un vieux foyer, elles sont ici innombrables, criblant tout le poumon, ne laissant guère de parenchyme indemne, absolument comme dans certains cas de granulie ».

La comparaison de ces lésions avec celles que MM. Letulle, Bezançon et Braun avaient observées à l'autopsie d'un malade mort de « granulie » généralisée rendait plus évidents encore les caractères qui permettaient de les distinguer des granulations disséminées sans ordre en parenchyme sain, lesquelles semblaient à Empis, à Jaccoud, à tous les anatomo-pathologistes de la fin du siècle dernier, le substratum anatomique de la granulie.

Forts de ces observations, MM. Bezançon et Braun pensèrent que la « granulie suffocante », forme « localisée » pulmonaire de la maladie, ne méritait plus son nom de « granulie ». Ils tentèrent alors, avec Maurice Letulle, après l'avoir, les premiers, brisé, de reconstituer le cadre anatomo-clinique de la granulie sur des bases nouvelles et de séparer les deux lésions : la « granulation folliculaire », expression de la « granulie », et le « tubercule miliaire », l'un des substratums de l'asphyxie tuberculeuse aiguë.

Or, les faits sont apparus bientôt plus complexes encore que ne l'avaient pensé, à la suite de leurs observations, MM. Bezançon et Braun. L'on a pu s'en rendre compte lors de la description des « poussées granuliques » par Burnand, et des « granulies froides » par Burnand et Sayé, puis par MM. Rist, Rolland, Jacob et Hautefeuille. Tous ces auteurs montraient, en donnant le nom de « granulies » à des syndromes anatomo-cliniques qui n'ont manifestement rien de commun avec celui que Maurice Letulle, que MM. Bezançon et Braun avaient tenté de définir, qu'ils entendaient bien ne plus considérer la granulie comme une entité bien définie, mais

comme la traduction de la dissémination des nodules miliaires, quel que soit leur type histologique. Le désaccord qui a pu régner à ce moment entre divers auteurs ne s'est fait que sur des mots.

L'on a pu s'en rendre compte aussi lors de la réunion du Centenaire de la Société Anatomique, lorsque, avant même toute discussion, M. de Meyenburg a, dans son rapport, exposé les conceptions allemandes concernant la *Tuberculose miliaire hématogène*, synonyme de la granulie par le fait, sinon par les conceptions histopathologiques qu'elle comporte dans l'esprit des phtisiologues allemands.

Cette complexité, malgré la classification qu'ils avaient tenté de faire des lésions miliaires du poumon, n'avait pu échapper à Maurice Letulle, à MM. Bezançon et Braun. Dès 1922, deux d'entre ces auteurs écrivaient que les deux lésions se prêtent parfois « un réciproque appui » et qu'elles peuvent s'engendrer mutuellement. En 1928, Maurice Letulle, étudiant les lésions trouvées à l'autopsie d'un malade de MM. Trémolières et Moussoir, reconnaissait l'association des deux lésions et tentait d'en donner une explication pathogénique que nous aurons à envisager.

*
**

Devant la diversité des types cliniques, devant la diversité des types anatomiques, peut-on tenter de créer des types anatomo-cliniques ?

Et, tout d'abord, *la granulie généralisée aiguë* à forme typhoïde correspond-elle à des lésions définies ? Empis en était persuadé : « On doit nécessairement conclure, disait-il, que les granulations et les tubercules sont des produits anatomo-pathologiques considérablement différents, non seulement par leurs caractères extérieurs, mais encore et surtout par les caractères histologiques. » (Cité par Hérard, Cornil et Hanot.) MM. Letulle, Bezançon et Braun pensaient, il y a quelques années, que la « granulation », le nodule folliculaire, constituait le substratum anatomique de la granulie d'Empis, mais que cette lésion était fort rarement réalisée à l'état pur, en particulier dans le poumon. Mais MM. Korteweg, Huebschmann et Arnold, ont montré qu'il pouvait exister des « granulies » généralisées à « tubercules miliaires », ainsi que le fait observer M. de Meyenburg. M. Rist, dans une « Contribution à l'étude de la tuberculose miliaire », a fait, avec MM. Rolland, Jacob et Hautefeuille, des observations semblables; il se refuse à admettre l'entité anatomo-clinique de la granulie d'Empis, telle que l'ont définie MM. Letulle, Bezançon et Braun.

Parmi nos vingt-cinq observations, huit sont des cas non douteux de granulie à forme typhoïde, cliniquement primitives, qui réalisent

assez exactement le type morbide décrit par Empis (obs. VIII, X, XIII, XV, XVI, XVIII, XXI). Dans un seul de ces cas (obs. XV), nous avons observé, à l'état pur, des nodules folliculaires. Dans trois cas (obs. VIII, X, XXI), il y avait association de nodules des deux types décrits. Dans trois cas (obs. XI, XIII et XVI), seules existaient dans le parenchyme pulmonaire des lésions miliaires dépourvues de follicules giganti-cellulaires. Enfin, dans l'observation XVIII, après une amélioration telle que l'on pouvait parler de granulie guérie, l'autopsie nous a montré exclusivement des granulations fibreuses.

Nous n'insisterons pas à nouveau sur les aspects histologiques différents des nodules miliaires des divers organes. A les envisager, nous constaterions que seules réalisaient le type anatomique parfait de la granulie d'Empis deux de nos observations (XVIII et XXII). Dans la première, qui a trait à un enfant de douze ans, la guérison est survenue; dans la seconde, il s'agit d'un nourrisson de deux mois.

Ces différentes observations sont assez explicites, à notre sens, pour nous montrer combien, plus encore que l'on a pu le penser, il est difficile de se persuader qu'il existe, de chacune des formes de la maladie, un substratum anatomique précis.

Si l'on envisage les *formes « suffocantes »* de la maladie, si l'on essaye de préciser les lésions qui les caractérisent, on constate que celles-ci sont plus variables encore que dans la « forme typhoïde » et qu'elles répondent moins encore au type anatomo-clinique décrit par Graves, Empis et Jaccoud.

Comme dans une observation rapportée par MM. Letulle et Bezançon, Bezançon et Braun, l'autopsie a montré dans deux de nos cas (obs. XIV, XIX) des lésions diffuses de splénisation pulmonaire parsemée de très fins nodules grisâtres. Dans une autre (obs. IV), les lésions miliaires présentent les types les plus variables. Enfin, nous avons trouvé, une autre fois (obs. V), des lésions uniquement du type folliculaire.

Même polymorphisme lésionnel dans *les formes dites « catarrhales »*. Nous avons trouvé dans deux observations (II et XXIII) des nodules folliculaires et non folliculaires. Les nodules miliaires, dans un autre cas (obs. III), sont tous du type « exsudatif » et siègent en parenchyme sain dans l'ensemble.

Mais ces deux dernières formes, dans lesquelles prédomine la symptomatologie pulmonaire, sont-elles bien, comme l'on a pu le penser, des formes exclusivement « pulmonaires » de la maladie ? Nous avons vu, au cours de l'étude clinique des « granulies », que les divers syndromes s'associent souvent. Dans l'observation XIX, une asphyxie aiguë a succédé au syndrome typhoïde le mieux caractérisé; et que dire des phénomènes

dyspnéiques qui terminent si souvent toutes les formes de la maladie ?

L'étude anatomique ne s'oppose pas moins que la clinique à ce qu'elles soient appelées « formes localisées de la granulie ». Parmi nos sept observations (II, III, IV, V, XIV, XIX et XXIII), caractérisées par des manifestations pulmonaires prédominantes, dans une seule (obs. IV) l'autopsie n'a montré des lésions miliaires que dans les poumons ; encore l'autopsie des centres nerveux, ni surtout l'examen bactériologique des viscères, n'ont-ils pas été faits dans ce cas. Or, pour affirmer que des lésions miliaires sont exclusivement pulmonaires, il faudrait pratiquer de tous les organes un examen si minutieux, macroscopique, histologique et histobactériologique, qu'il est pratiquement impossible.

L'asphyxie, comme le syndrome catarrhal, s'explique-t-elle au moins par le fait que les lésions pulmonaires sont, sinon isolées, au moins prédominantes ? N'y a-t-il dans ces cas, comme le pense M. Jousset, que des granulations « erratiques » dans les autres viscères ?

Nos observations nous montrent qu'il n'en est rien et que, à ce point de vue encore, toute schématisation anatomo-clinique est impossible.

Si, cependant, l'on voulait chercher de ces formes pulmonaires, de l'asphyxie tuberculeuse aiguë en particulier, une caractéristique anatomique quelconque, plus que dans le type histologique des nodules, on la trouverait dans les lésions de *splénisation diffuse*. Letulle, MM. Bezançon et Braun, à propos des diverses observations qu'ils ont rapportées de ces formes, ont bien insisté sur les phénomènes congestifs périnodulaires qui, dans le cas étudié par Claude, suffisaient à expliquer l'asphyxie.

Nous avons retrouvé ceux-ci dans diverses observations (IV et surtout XIV, XIX, XXIII et XXIV). Il est vrai qu'ils existaient aussi chez des malades morts après avoir présenté un syndrome typhoïde (obs. I) ; mais les phénomènes asphyxiques terminaux sont si fréquents dans toute « granulie », que la congestion intense des poumons n'en paraît pas moins jouer un rôle fréquent, sinon constant, dans la genèse de la dypsnée, comme déjà le pensait Andral il y a près d'un siècle. C'est cette lésion de splénisation que l'on trouve très souvent à l'autopsie des « vieux phtisiques » morts au milieu de phénomènes asphyxiques.

Ce que nous venons dire à propos des formes dites « pulmonaires » s'applique exactement aux autres *formes localisées* de la granulie.

La dissémination miliaire est aussi générale dans certaines de nos observations (IX, XII, XVII) que dans tous les autres cas, bien que la symptomatologie méningée y ait dominé nettement tout le tableau clinique.

Il en est de même dans les *formes pleurales* de la maladie (obs. I,

obs. XXV). Jamais nous n'avons pu trouver non plus de caractères particuliers aux lésions des disséminations miliaires cliniquement *secondaires*. Les nodules étaient tous folliculaires dans les observations V et VI, tous exsudatifs dans l'observation XX. Il nous semble, sans vouloir entrer ici dans la discussion de la théorie de Ranke, que ces faits s'accordent assez mal avec elle.

Les modalités cliniques de la « granulie » sont extrêmement diverses; ses formes anatomiques ne le sont, somme toute, pas moins. « L'anatomie pathologique, écrivait Leudet en 1851 (cité par Hérard, Cornil et Hanot), est insuffisante pour rendre compte, dans tous les cas, de la forme et de la marche de la maladie, la dyspnée, l'oppression ne dépendant pas uniquement de l'engouement, de l'hépatisation du tissu pulmonaire, puisqu'elles existent également lorsque ces dernières lésions font défaut. La rapide multiplication des tubercules peut seule rendre compte de ces symptômes. Un seul fait domine tous ces cas de phtisie aiguë, c'est l'existence de tubercules dans le poumon ; c'est donc bien une même maladie. Cette grande différence de phénomènes produits par une même cause est sans doute très difficile à expliquer ; mais c'est là, en quelque sorte, un fait primitif que nous retrouvons sans cesse dans l'étude des maladies, et d'où nous déduirons un des principes les plus importants de la pathologie, à savoir... que d'une même lésion peuvent résulter, suivant les individus, les symptômes les plus différents, toutes choses étant égales d'ailleurs. »

Nous ne saurions mieux traduire notre pensée que par ce passage ; en dehors de quelques faits que l'étude expérimentale des tuberculoses miliaires permet peut-être d'expliquer, toute superposition des symptômes de la maladie avec les lésions reste, dans l'état actuel des choses, à peu près impossible. Il suffit, pour s'en rendre compte, de savoir combien peuvent rester pauvres en symptômes, véritablement latentes, les tuberculoses miliaires les plus disséminées.

***

Les auteurs allemands, depuis Aschoff et Nicol surtout, s'attachent à établir une différence fondamentale entre la forme exsudative de la tuberculose miliaire et la forme « productive » ; cette distinction leur paraît « essentielle » (de Meyenburg). Nous avons vu que les travaux de Graef et de Küpferle, d'Alexander et Beckmann, dérivant directement de la classification anatomique d'Aschoff, ont eu pour but le diagnostic radiologique de chacune des deux formes. C'est que chacune d'elles comporte un pronostic différent : les cas de « granulie à forme exsuda-

tive ont, dit M. DE MEYENBURG, « une évolution clinique plus rapidement mortelle que les cas avec lésions productives ». Ajoutons, pour être exact, que cette différence de pronostic n'est pas admise par tous les auteurs en Allemagne, et que FLEISHNER, par exemple, se refuse à prêter aux formes pneumoniques toute la malignité que l'école de Fribourg-en-Brisgau leur attribue. HUEBSCHMANN et ARNOLD pensent, d'ailleurs, que certaines formes exsudatives de la granulie sont susceptibles de régresser entièrement, radiologiquement parlant, comme régressent certaines infiltrations tuberculeuses congestives (RIBADEAU-DUMAS, WORINGER).

Quelles que soient les réserves que l'on puisse faire sur le pronostic exact de chacune des deux formes qui nous semble d'ailleurs, quant à la tuberculose miliaire, tout à fait différent, la distinction n'en subsiste pas moins.

N'y a-t-il donc entre elles aucune espèce de lien ? sont-elles donc si différentes l'une de l'autre que M. DE MEYENBURG ait pu se demander, un moment, si chacune d'elles n'était pas engendrée par des races différentes de bacilles, ou si elles ne correspondaient pas à des manières de réagir totalement différentes de l'organisme ?

Loin de nous la pensée de nier, comme nous le verrons, l'influence évidente du « virus » et du « terrain » dans la genèse des formes anatomo-cliniques de la tuberculose miliaire et de vouloir donner du problème une solution purement histologique.

Mais un dualisme par trop rigoureux en l'occurrence, une séparation trop nette entre les formes exsudatives et « productives », s'accorderaient mal avec les faits.

Il existe un grand nombre de formes mixtes de la granulie — nous l'avons vu — et de formes intermédiaires ; « la coexistence de lésions granuliques et d'altérations bronchio-pneumoniques, écrivent MAURICE LETULLE et M. HALBRON, est en réalité beaucoup plus commune que ne le comportaient les descriptions classiques ». Quelque explication pathogénique que l'on puisse donner de l'association des nodules folliculaires et des nodules exsudatifs, et surtout des formes intermédiaires telles que nous les avons définies, l'on ne peut s'empêcher (maintenant qu'il est bien entendu que les lésions folliculaires, comme les autres, peuvent être de siège alvéolaire) de chercher entre la forme exsudative et la forme « productive » une relation de causalité. Les formes exsudatives tuent plus vite, pensent les auteurs allemands, que les formes productives. N'y a-t-il pas, entre ces deux extrêmes, place pour les formes mixtes et surtout pour les formes intermédiaires qui reproduisent « le passage apparent d'un type à un autre » (NICOL) ? HUEBSCHMANN et ARNOLD l'ont pensé, après M. RIBBERT, après BIRSCH-HIRSCHFELD, et, avec eux, divers auteurs.

Le travail initial de Huebschmann et Arnold, si important dans l'histoire de la « granulie », est basé sur trente-cinq cas qu'ils divisent en trois groupes. Le groupe I comprend treize cas de « granulie » ayant évolué en moins de trois semaines. Les nodules miliaires trouvés à l'autopsie étaient tous du type exsudatif.

Dans le groupe II se placent neuf cas d'évolution plus longue (quatre à dix semaines): nodules mixtes ou du type intermédiaire.

Dans le groupe III, treize cas d'évolution traînante : lésions « productives » exclusives ou nettement prédominantes.

Si nous essayons de classer nos vingt-cinq observations comme MM. Huebschmann et Arnold ont classé les leurs, nous obtenons les résultats suivants :

a) Dans six cas, la maladie a duré moins de trois semaines; dans quatre d'entre eux, nous n'avons trouvé, à l'autopsie, que des îlots d'alvéolite dépourvus de toute organisation folliculaire (obs. XI, XIV, XVI, XIX) ; dans deux cas, des lésions mixtes (obs. II et V).

b) Seize fois, l'évolution a été d'une durée de quatre à dix semaines. Nous avons trouvé: dans neuf cas, des lésions mixtes (obs. IV, VII, VIII, IX, XVII, XXI, XXIII, XXV, X); dans trois cas, des nodules presque tous folliculaires (obs. XV, XX et XXII); dans quatre cas, des nodules exsudatifs purs (obs. I, III, VI, XIII). (L'évolution de ces quatre cas n'a pas dépassé un mois. Les nodules miliaires sont pour la plupart du type intermédiaire).

c) Deux fois, la maladie a pris une évolution traînante : dans une observation (XVIII), elle a duré quatre mois ; à l'autopsie, nodules folliculaires et surtout scléreux.

Dans une autre (obs. XXIV), elle a duré quinze mois : à l'autopsie, nodules scléreux et lésions exsudatives diffuses ou en îlots.

d) Enfin il nous a été impossible d'évaluer, même approximativement, la durée de la maladie dans une observation (XII).

Cette statistique est difficilement superposable à celle de MM. Huebschmann et Arnold. A considérer à la lettre la classification ci-dessus, l'on pourrait penser, et avec raison, qu'il serait bien téméraire de la prendre comme base d'une classification anatomo-clinique des « granulies ». Mais, dans une maladie d'une complexité si grande, tout schéma rigoureux risquerait d'entraîner la méconnaissance de la réalité des faits.

Exprimée en statistique, la comparaison que nous avons tenté de faire des lésions avec la durée de la maladie n'aurait guère de valeur pour appuyer notre opinion. Plusieurs remarques sont nécessaires pour en faire comprendre la portée exacte.

1° Il est extrêmement difficile, voire impossible dans la plupart des

cas, de préciser, sinon le début clinique, du moins la date exacte de la dissémination granulique et du début des lésions. Comment serait-il possible de la connaître dans l'observation III, où la maladie a succédé à une coqueluche, dans l'observation I, dans l'observation XII et dans tant d'autres cas ?

La granulie est-elle cliniquement primitive, ne succède-t-elle pas à une maladie « phtisiogène » ou à une atteinte tuberculeuse antérieure ? Le début en est tout aussi imprécis. Nous ne reviendrons pas ici sur ce que nous avons dit à propos du début clinique. Mais nous nous demandons — soit dit en passant — comment MM. Huebschmann et Arnold ont pu dresser leur statistique avec tant de précision.

2° Il est indéniable que, sous l'influence de facteurs que nous aurons à envisager, les réactions de l'organisme sont fort variables suivant les individus. A lésions égales, la mort survient plus ou moins tôt. Et, d'autre part, comme le montrent fort bien MM. Huebschmann et Arnold, les processus d'histogénèse des nodules miliaires ne se font pas chez tous les sujets avec la même rapidité : « il y a des formes exsudatives qui subsistent comme telles ou ne cèdent que lentement le terrain à la réaction productive » (Cardis).

3° Enfin l'association, chez un même malade, de lésions exsudatives et « productives », qui réalise les formes mixtes peut être expliquée de diverses manières : il se peut, comme l'admet M. Letulle, que l'ouverture dans une bronchiole d'un nodule folliculaire crée, par voie aérienne, des foyers d'alvéolite à quelque distance ; il se peut aussi que l'extension ou le réveil des nodules folliculaires crée, à leur voisinage, des lésions d'alvéolite caséifiante.

Il se peut, enfin, et c'est là ce que pense M. Huebschmann, que la dissémination miliaire ne se fasse pas en un seul temps, mais procède par plusieurs poussées successives.

Il est donc impossible d'admettre que toutes les lésions constatées chez un même sujet soient toutes du même âge.

Une fois éliminées toutes les causes d'erreurs que peut comporter une classification anatomique des granulies d'après la durée de leur évolution, si l'on ne tient pas compte des formes mixtes qui relèvent d'une pathogénie un peu trop complexe, si l'on n'envisage que les cas évidents, deux faits indiscutables ressortent de notre statistique, comme de celle de MM. Huebsmann et Arnold :

— *dans les formes où la mort survient rapidement, l'on ne trouve à l'autopsie que des lésions exsudatives* (obs. XIV, XIX surtout) ;

— *dans les formes prolongées, traînantes, les nodules sont tous des nodules fibreux ou folliculaires.*

Dans deux de nos observations (XIV et XIX), la maladie a duré dix jours environ; le tableau clinique a été dominé par un syndrome asphyxique. L'étude anatomique des poumons nous a montré des lésions nodulaires exsudatives, extrêmement diffuses, sous forme de nodules très petits, mais nettement acineux, noyées dans une splénisation diffuse du parenchyme pulmonaire (fig. 15, *B*), réalisant en somme l'aspect que MM. Letulle, Bezançon et Braun ont constaté dans un cas analogue d'asphyxie tuberculeuse aiguë. Nous pensons, à ce propos, que l'asphyxie tuberculeuse aiguë revêt souvent ce type lésionnel précisément à cause de la rapidité de son évolution, lorsqu'elle est l'une des premières manifestations en date de la granulie.

A l'opposé, un autre de nos cas (obs. XVIII) réalise l'aspect le plus typique, le plus pur, de la tuberculose miliaire fibreuse. L'examen histologique (fig. 32) ne montre que des nodules fibreux, dans un parenchyme pulmonaire lobulé par la sclérose, envahi par un processus interstitiel fibreux.

Les nodules fibreux, que nous avons constatés aussi en très grande abondance dans une autre observation (XXIV), et la sclérose interstitielle associée, sont, à notre avis, le substratum de la tuberculose miliaire chronique, de la « granulie froide ». Les « granulations fibreuses », telles que les a décrites Bayle, n'étaient-elles pas à ses yeux tout à fait différentes des « tubercules miliaires dépourvus de toute dureté » ? Il suffit de lire quelques-unes des observations cliniques rapportées dans les *Recherches sur la phtisie* pour se rendre compte que la « phtisie granuleuse » qu'il avait identifiée n'avait aucun rapport avec les granulies aiguës telles qu'Empis les a décrites.

Sa quatrième observation, en particulier, que cite Laennec, que citent aussi Hérard, Cornil et Hanot, a trait à un journalier de trente ans, possédant toute la « fraîcheur et l'embonpoint de la jeunesse », qui « toussait depuis trois ans » et qui fit, à diverses reprises, des hémoptysies ; il semble qu'on puisse l'interpréter comme une observation de « granulie froide ».

Mais il est fort rare que l'on trouve, à l'autopsie des malades morts de granulie chronique, la « granulation fibreuse » à l'état pur. Divers remaniements lésionnels peuvent se produire au cours d'une aussi longue évolution. Ils se font parfois à bas bruit, et ceci explique que MM. Burnand et de Meyenburg, que MM. Rist, Rolland, Jacob et Hautefeuille aient pu considérer comme caractéristique anatomique du syndrome l'association des « granulations » et des « tubercules ». Que diverses lésions nodulaires, de volume variable, aient pu être fixées par la sclérose à des stades différents même de leur évolution propre, cela seul importe pour ce que nous voulons soutenir.

Ces remaniements sont aussi parfois manifestement récents et rapides; ils précèdent de peu la mort. Dans un cas (obs. XXIV), nous avons ainsi observé la coexistence de nodules fibreux, d'une sclérose de la trame, et de lésions récentes, exsudatives, caséifiantes. Cette association est suffisamment traduite par les manifestations cliniques survenues chez notre malade peu avant la mort.

Cette observation semble se rapprocher assez du cas publié par MM. Trémolières et Moussoir, et surtout du cas d'asphyxie tuberculeuse aiguë rapporté, dans la thèse de Claude, par MM. Bezançon et Braun : le syndrome asphyxique était ici survenu chez un vieux fibreux. A l'autopsie, MM. Letulle, Bezançon et Braun trouvèrent des « granulations fibrosées », noyées dans une zone de splénisation diffuse au sein de laquelle se voyaient quelques îlots de caséification.

*
**

Il existe, entre la durée de l'évolution et la structure histologique des nodules, une relation indiscutable. Les granulies à forme exsudative ont une évolution plus rapidement mortelle que les granulies à forme folliculaire. Telle est l'opinion généralement acceptée, et que nos constatations personnelles viennent confirmer pleinement.

La mort survient-elle vite précisément parce que l'organisme n'est pas capable de produire des nodules spécifiques ?

Ou bien les lésions sont-elles trouvées exsudatives à l'autopsie parce que la mort est rapidement survenue et qu'elles n'ont pas eu le temps de s'organiser ?

Posé ainsi, comme il l'a été par M. de Meyenburg dans son rapport au Centenaire de la Société Anatomique, le problème tient un peu du sophisme. Certes, la conception de MM. Huebschmann et Arnold est « aussi délicate à soutenir de manière irréfutable que difficile à contredire » (de Meyenburg). Il s'agit, pour la rendre plausible, de montrer que la lésion la plus jeune de la tuberculose miliaire est habituellement un nodule exsudatif, et que le nodule folliculaire n'est qu'un stade secondaire résultant de l'organisation de la lésion exsudative. La synthèse anatomo-clinique des granulies nous permet déjà de penser que les choses se passent ainsi.

L'étude de l'histogénèse et l'étude expérimentale des lésions du parenchyme pulmonaire, que nous avons faites, viennent confirmer cette conception.

ESSAI PATHOGÉNIQUE

I. — HISTOGÉNÈSE DES NODULES MILIAIRES

Il semble bien, après l'étude histologique des granulies, que la lésion exsudative, le foyer d'alvéolite macrophagique, est le stade initial de l'immense majorité des lésions nodulaires du poumon. Elle est le *primum movens* non pas seulement de toute tuberculose pulmonaire chronique, comme le disent Maurice Letulle et M. Bezançon, mais de toute tuberculose pulmonaire.

L'idée d'une lésion univoque de la tuberculose miliaire n'est actuellement qu'une hypothèse que nous aurons à confirmer plus loin ; nous l'admettons, tout d'abord, grâce aux constatations anatomo-cliniques que nous avons pu faire pour essayer de suivre la filiation des lésions.

Une fois réalisé le foyer d'alvéolite macrophagique et fibrineuse, jusqu'à présent nullement spécifique (Thaon), le bacille de Koch ne tarde pas à faire sentir son action. La caséification, « résultat de l'action toxique directe et locale du bacille » (Chaussé et Pissot) sur les ferments cellulaires, commence toujours en plein centre du foyer exsudatif primitivement formé. Suivant le stade auquel sont observées histologiquement les lésions, on peut voir soit une nécrose des éléments situés dans les alvéoles qui centrent le nodule, soit une large plage caséeuse qui réalise, avec les lésions d'alvéolite qui l'entourent, la « pneumonie caséeuse miliaire » de Huebschmann.

Nous avons vu que l'on pouvait suivre, de la périphérie vers le centre du nodule, tous les stades de la caséification du foyer exsudatif; ceci est la preuve de son expansion centrifuge.

A la périphérie de la masse caséeuse, les colorations électives mettent toujours en évidence un réseau de fibrine plus ou moins dense. Les cloisons alvéolaires n'ont pas subi encore une mortification totale. C'est dans cette zone, que nous appellerons zone active du nodule, que l'on peut trouver, dans la plupart des cas, les *témoins d'une organisation initiale.*

MM. Huebschmann et Arnold insistent, comme nous l'avons vu, sur une réaction cellulaire particulière que montre notre figure 32 : dispo-

sition en « palissade », ou en « tourbillon » d'éléments cellulaires à noyau allongé, pycnotique, qu'avait fort bien vue déjà Thaon, lors de ses recherches sur l'histogénèse des lésions tuberculeuses du poumon. Huebschmann et Arnold reconnaissent la difficulté d'interprétation et surtout d'identification de ces cellules ; « rien, disent-ils, ne peut faire penser qu'il s'agit là de fibroblastes ». Il peut s'agir, en effet, tout aussi bien, à notre sens, d'éléments en voie de nécrose que d'éléments réactionnels : ce n'est pas sur leur morphologie que l'on peut conclure en faveur de l'une ou de l'autre hypothèse.

D'ailleurs, cette disposition est-elle le premier témoin en date d'une réaction d'organisation ? Nos observations tendent à montrer le contraire; il semble que, bien avant son apparition, on puisse mettre en évidence, au pourtour de la masse caséeuse, et dans la masse caséeuse elle-même, des fibres collagènes. Et puis nous ne l'avons pas rencontrée, loin de là, dans tous les cas.

Quelle est l'origine de ces fibres collagènes ? L'on conçoit que cette question ait suscité un grand nombre de travaux, si, comme il est fort probable, l'apparition du collagène est la première « réaction » des tissus en présence de l'infection tuberculeuse.

M. Nageotte a montré que la substance collagène pouvait apparaître aux dépens de nombreuses formations histologiques plus ou moins altérées, telles que les débris nucléaires ou protoplasmiques, par exemple. Il a étudié particulièrement le métamorphisme collagène de la fibrine, qui lui semble non pas le seul processus possible, mais le plus aisé à concevoir et à bien connaître. MM. Doubrow et Froment ont vu en lui, récemment, le phénomène primordial de l'enkystement des foyers tuberculeux. Ils ont suivi, par la technique de Mallory-Masson, la transformation du moule fibrineux en fibres collagènes, transformation qui, pour eux, précède toute modification cellulaire.

Ne pourrait-on expliquer autrement l'origine des fibres collagènes, l'organisation de la trame conjonctive dans les foyers tuberculeux ?

Le réticulum de Mall, de Russakoff, dont M. Nageotte pense qu'il n'est que du collagène très fin annexé aux cellules nobles, existe dans le poumon normal, comme l'ont vu MM. Russakoff, Miller et Foot. Il est situé dans les cloisons interalvéolaires; les figures d'un travail de Miller le représentent aussi, et l'on comprend assez mal, *a priori*, cette disposition, dans les cavités alvéolaires elles-mêmes.

Ce réticulum, ou fibres précollagènes de Laguesse, constitue un réseau très fin. Pour ce dernier auteur, le réticulum ne se continue pas sans transition avec le collagène, comme le pense M. Nageotte; il existe, pour lui, entre les deux formations, un stade intermédiaire de fibres isolées

de précollagène, ou « pénécollagène ». Ces fibres se distinguent du collagène adulte par leurs affinités tinctoriales, qui sont celles du réticulum : elles ne prennent pas le Mallory et sont argyrophiles.

M. W. Snow-Miller a voulu préciser le rôle joué par le réticulum dans l'histogénèse de la trame conjonctive des foyers tuberculeux des poumons. Il a suivi, sur des lapins tuberculisés par voie veineuse, et sacrifiés après des temps variables, tous les stades de la transformation de la réticuline argyrophile en collagène. L'imprégnation argentique des coupes peut mettre en évidence des fibres argyrophiles, même au sein de la masse caséeuse des foyers miliaires.

Il n'est pas que dans la fibrine, que dans le réticulum du poumon que l'on pourrait trouver l'origine des fibres collagènes qui caractérisent la forme « intermédiaire » du nodule miliaire. Le rôle de ces cellules « en palissade » situées à la périphérie de la masse caséeuse, sur lesquelles MM. Huebschmann et Arnold ont insisté, peut bien être fort important dans l'histogénèse des fibres conjonctives. Nous avons pu voir, en effet, souvent de fines fibrilles colorées en rouge par le Mallory apparaître parmi elles. Nous ne pouvons nous empêcher de rapprocher cette disposition de la « couche tramulaire » que M. Grynfeltt a étudiée dans les abcès septiques expérimentaux.

Enfin le rôle des lymphocytes, dont il est difficile de dire s'ils apparaissent, à la périphérie du nodule miliaire, immédiatement avant ou peu après le début de l'organisation conjonctive, est peut-être bien aussi primordial, si l'on admet, à la suite des travaux de Maximow et Blum, qu'ils sont susceptibles de se transformer en fibroblastes, après plusieurs stades morphologiques intermédiaires.

Les fibrilles conjonctives nous ont paru souvent en rapport intime, à la périphérie de la masse caséeuse, avec la partie du réseau fibrineux qui n'avait pas subi la nécrose caséeuse.

Nous avons vu les fibrilles collagènes lobuler le caséum central, loin de toute fibrine visible, tracer dans celui-ci un véritable réseau qui semblait dessiner les cloisons alvéolaire antérieures ; nous les avons vues systématisées nettement aussi dans les cloisons interalvéolaires encore persistantes, à la périphérie du nodule. Ces deux derniers faits seraient bien en faveur de la thèse soutenue par M. W.-S. Miller.

Mais nous ne saurions, après ces constatations, voir l'origine de la trame d'organisation des foyers miliaires dans la substance fondamentale, dans la fibrine ou dans le réticulum, ou au contraire penser que le collagène est d'origine « exoplasmique ».

Notre matériel n'est malheureusement pas suffisant pour nous permettre de conclure en faveur de l'une ou de l'autre hypothèse. La seule étude

morphologique des lésions, la seule différenciation tinctoriale des éléments histologiques ne suffit pas à préciser des processus encore imparfaitement connus.

*
**

Une fois commencé l'enkystement de la masse caséeuse par le collagène, et si vite après lui que l'on peut se demander si les phénomènes suivants ne se produisent pas en même temps, surviennent des modifications qui portent à la fois sur les cloisons alvéolaires persistantes et sur le contenu des alvéoles situés à la périphérie du nodule.

Les cloisons alvéolaires s'épaississent, leurs fibres élastiques disparaissent souvent à ce stade; on y voit apparaître, avec une remarquable systématisation, trois ordres d'éléments :

a) Des lymphocytes en quantité variable qui s'insinuent bientôt en suivant les parois interalvéolaires jusqu'au voisinage même de la masse caséeuse centrale, parmi les fibres conjonctives qui l'entourent ;

b) Des fibres collagènes ;

c) Enfin, des éléments cellulaires arrondis, dont on peut voir certains prendre une forme allongée analogue à celle des fibroblastes.

Le tissu conjonctif développé autour de la masse caséeuse centrale semble ainsi pousser des prolongements dans les cloisons interalvéolaires.

Les cellules rondes « desquamées » dans les alvéoles ainsi circonscrits par une réaction interstitielle lympho-conjonctive ne tardent pas à subir des modifications importantes. Elles perdent leur forme nettement arrondie; elles s'anastomosent entre elles et réalisent l'aspect de véritables cellules épithélioïdes ; au milieu de celles-ci apparaît souvent un élément très volumineux, un plasmode multinucléé. Il semble, tant il est parfois volumineux (planche VII, I), formé par la réunion de plusieurs cellules épithélioïdes (fig. 28), plutôt que par l'hypertrophie de l'une d'elles.

Comment peut-on expliquer la formation des cellules géantes autour d'un foyer caséeux ?

Leur formation aux dépens des cellules alvéolaires n'est plus à démontrer. Il y a longtemps que Charcot et Gombault, Thaon, Laulanié, ont montré que les cellules géantes peuvent se former aux dépens de l' « épithélium alvéolaire », que Yersin et Borrel, en étudiant expérimentalement l'histogénèse du follicule tuberculeux, ont vu ces mêmes éléments constitués par les cellules pariétales alvéolaires émigrées, réfutant ainsi l'opinion de von Baumgarten, qui voyait leur origine constante dans les cellules du tissu fixe.

Enfin, récemment, les cultures du tissu pulmonaire sont venues, avec

M. Maximow en particulier, confirmer *in vitro* les expériences de Yersin et de Borrel et préciser le rôle des histiocytes dans la genèse des cellules épithélioïdes et des cellules géantes.

Rien n'est plus plausible aussi que la constitution de ces éléments histologiques « spécifiques » de la tuberculose *après* l'enkystement du foyer. Dominici et Ostrowski ont montré que les poisons diffusibles sans bacilles produisent, à distance du lieu d'inoculation, les lésions les plus caractéristiques de la tuberculose, et, parlant du mécanisme de l'action du virus tuberculeux, M. Calmette écrit : « L'effet de ces produits toxiques dépend de leur concentration. S'ils sont peu abondants, ils déterminent de la prolifération cellulaire. S'ils le sont davantage, ils provoquent une surcharge graisseuse, puis de la nécrose. »

Il est ainsi aisé de concevoir que l'enkystement du foyer tuberculeux et la formation de follicules périphériques marche de pair avec une atténuation des produits toxiques du bacille. Cette hypothèse est confirmée par toutes nos constatations histobactériologiques. S'il « persiste » encore quelques bacilles acido-résistants dans la masse caséeuse centrale, nous n'avons jamais pu en trouver (l'observation VII exceptée) dans les formations giganti-cellulaires périphériques; le nombre des bacilles acido-résistants varie, dans tous nos cas, en raison inverse de l'importance de l'organisation du nodule.

*
**

Une fois réalisée l'organisation folliculaire du nodule miliaire, que l'on peut voir à tous les stades de sa formation, le tissu collagène ne tarde pas à proliférer activement : il arrive à *enkyster complètement la masse caséeuse centrale,* ou même à la lobuler et à l'envahir complètement. Les follicules sont progressivement enserrés par la sclérose : le réseau épithélioïde devient de moins en moins visible, ses éléments subissent (fig. 26) une véritable métamorphose fibroblastique. Il ne persiste plus bientôt du groupement folliculaire qu'un très volumineux plasmode de Langhans étouffé par la sclérose. Il peut lui-même disparaître ; les lymphocytes sont les derniers témoins persistants de l'inflammation. Un *nodule fibreux* est ainsi constitué (planche VII, I).

*
**

Telle est, rapidement esquissée, l'évolution histologique du nodule miliaire tuberculeux. On peut d'autant mieux admettre un tel processus que tous les intermédiaires peuvent être observés entre le nodule exsu-

datif pur, le nodule folliculaire et le nodule fibreux, et qu'il existe des formes mixtes. Les divers aspects des nodules miliaires ne sont pas des « formes différentes, mais des étapes du processus tuberculeux », comme l'a dit M. Benda. Ils ne représentent pas des processus histologiques différents, mais des moments différents d'une évolution univoque, qui passe par les stades successifs suivants : *exsudation, caséification, organisation folliculaire, cicatrisation fibreuse.*

*
**

Cette conception de l'évolution des foyers tuberculeux, que MM. Huebschmann et Arnold ont magistralement appliquée à la tuberculose miliaire, n'est pas, à vrai dire, tout à fait nouvelle. Andral, dans une note de la quatrième édition du *Traité de l'auscultation,* avait émis l'hypothèse que les « granulations fibreuses de Bayle ne sont que le résultat de l'induration des lésions inflammatoires du parenchyme pulmonaire ». Cruveilhier avait été plus catégorique encore en leur donnant le nom de « tubercules de guérison ».

Après la naissance de l'histologie, Grancher avait montré que, loin de subir la dégénérescence caséo-graisseuse, comme le pensait Virchow, la granulation « enkystée dans le tissu fibreux » marque « le dernier terme de l'évolution du tubercule cellulaire » (Hérard, Cornil et Hanot). Les recherches expérimentales si précises de Thaon, sur l'histogénèse des foyers tuberculeux du poumon, avaient bien mis en évidence que, chez des cobayes soumis à des pulvérisations de crachats tuberculeux émulsionnés dans l'eau, on ne trouvait, entre le huitième et le quatorzième jour, que des « nodules exsudatifs » analogues à ceux que nous avons observés dans certaines de nos observations (XIV, XIX); il fallait attendre le vingt et unième jour pour trouver, chez le lapin, « des cellules géantes, une zone épithélioïde, un cercle fibreux, tous ces attributs du follicule tuberculeux parfait » (Hérard, Cornil et Hanot).

Plus récemment, l'idée que l'organisation folliculaire est un stade secondaire de l'évolution des foyers tuberculeux a été soutenue de divers côtés. MM. Rist et Ameuille ont constaté ce fait à propos des pneumonies tuberculeuses à poussées successives. M. Jaquerod fait de la lésion exsudative le premier stade en date de l'évolution de la « lobulite », lésion tuberculeuse essentielle.

Abricossof, cité par Benda, a suivi les différents stades de l'évolution des lésions tels que nous venons de les indiquer. Benda lui-même a vu les lésions « exsudatives » du rein se transformer peu à peu en lésions « productives ». Aschoff et Nicol admettent aussi que le foyer exsudatif

intra-acineux peut subir la « carnification », c'est-à-dire l'organisation folliculaire, puis la transformation fibreuse (foyer « cirrho-nodulaire »).

Quant à la conception de MM. Huebschmann et Arnold, qui appliquent ces faits à la tuberculose miliaire, elle est actuellement de plus en plus admise par de nombreux auteurs (Benda, Nicod, Cardis, Deelmann). M. Rist et son école envisagent la possibilité d'une telle filiation. Nos observations nous permettent de l'adopter également, non sans quelques réserves que les explications qui vont suivre rendront compréhensibles.

*
**

Ainsi la « granulation » et le « tubercule miliaire » ne sont pas deux lésions différentes, mais deux stades différents d'un même processus lésionnel.

Mais, s'il n'y a réellement, entre ces deux aspects, d'autre différence que celle qui existe entre « un fruit vert et un fruit mûr », la succession des phénomènes n'a pas lieu comme le supposait Laennec. Sa proposition doit être inversée ; et l'on ne peut s'empêcher de penser à ce propos — comme le disent Maurice Letulle, MM. Bezançon et Braun — que Bayle était peut-être plus perspicace que son élève en considérant comme une lésion adulte la granulation fibreuse.

Doit-on conclure de ce qui précède que le follicule tuberculeux résulte toujours de l'organisation d'une lésion primitive exsudative, que la conception de Huebschmann et Arnold s'applique, comme le pensent ces auteurs, à toutes les images histologiques de la tuberculose miliaire des poumons, que les idées de Virchow sur « la néoplasie grise, tubercule primordial », sont complètement inexactes ?

Rien ne serait plus contraire à ce que nous apprennent nos recherches personnelles. *Les nodules sont souvent primitivement folliculaires,* soit dans les alvéoles (fig. 25), soit dans les adventices conjonctives des vaisseaux et des bronches.

Il s'agit alors de follicules élémentaires (planche VII, I, fig. 25) isolés, et non groupés autour d'une masse caséeuse centrale. Leur formation, observée expérimentalement par Yersin et Borrel, s'il s'agit de follicules alvéolaires, se fait, ici comme là, aux dépens des histiocytes alvéolaires (fig. 27 et 28). Les parois de l'alvéole subissent, comme autour des nodules caséeux, une organisation fibreuse, avec disparition des fibres élastiques et infiltration de lymphocytes. Plusieurs alvéoles voisins peuvent ainsi contenir des follicules élémentaires; un groupement de follicules est alors réalisé, sans que jamais les coupes en série montrent de caséification à leur voisinage. On peut émettre l'hypothèse que ces follicules primitifs,

comme ceux qui se constituent secondairement autour d'une lésion caséeuse, résultent d'une infection atténuée — ou d'une résistance locale plus grande au virus tuberculeux.

Un cas un peu particulier est réalisé dans l'une de nos observations (XXIV) ; celle-ci est caractérisée histologiquement par des nodules folliculaires ou fibreux entourés d'une réaction exsudative intense (fig. 37) ; il est aisé ici de concevoir — et l'histoire clinique vient à l'appui de cette hypothèse — qu'un tel aspect est réalisé par le *réveil* de lésions organisées anciennes.

Le nodule folliculaire, le nodule fibreux lui-même ne représentent donc pas, au sens rigoureux du mot, des « tubercules de guérison » (Grancher), mais bien plutôt, comme le disait Charcot, des « tubercules stationnaires ».

Des formations histologiques comme celles de cette dernière observation semblent prouver, après les expériences de Villemin, que les bacilles qui sont inclus dans les nodules fibreux n'ont parfois perdu que momentanément leur virulence. Tout ceci peut expliquer le réveil, très fréquent, des lésions dans certaines « granulies froides ».

II. — LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES DE L'ALVÉOLE PULMONAIRE

Nous avons vu les cellules de la paroi émigrer dans la cavité alvéolaire, subir la caséification, englober les bacilles tuberculeux, se muer en cellules épithélioïdes et en cellules géantes, puis en fibroblastes.

Nous avons trouvé l'alvéolite macrophagique à l'origine de l'immense majorité des nodules miliaires. Elle est bien ici, comme dans toute tuberculose, le *primum movens*, la lésion élémentaire, et mérite, à ce point de vue, que l'on essaye de préciser son histogénèse.

Le terme même créé pour désigner cette lésion d'alvéolite « desquamative », implique peut-être trop, nous semble-t-il, l'idée d'une desquamation de l'épithélium alvéolaire, comparable à la chute de l'épithélium bronchique ou trachéal qu'on observe dans nombre d'infections de l'appareil respiratoire, à la chute physiologique ou pathologique en squames de l'épithélium cutané. Or, la portée de la « desquamation » alvéolaire nous apparaît d'une signification tellement différente, que l'emploi d'une même terminologie nous paraît erronée ; il n'y a pas chute simple, mais *migration*. La preuve, à ce qu'il nous semble, en viendra double : d'abord,

la cellule, après sa migration intracavitaire, vit, peut encore phagocyter ; ensuite, la migration des cellules pariétales peut se faire ailleurs que dans la cavité de l'alvéole.

Déjà Borrel, en 1893, avait constaté que « le processus pneumonique tuberculeux n'était pas dû à la desquamation des cellules épithéliales des alvéoles, mais à l'épanchement, à l'intérieur de ces alvéoles, d'éléments lymphatiques analogues à ceux que l'on rencontre dans les tubercules intralymphatiques », analogues aussi, disait-il, aux grands mononucléaires du sang. La nature des cellules est maintenant envisagée différemment, au moins pour la plupart des auteurs, et l'on admet que ces éléments cellulaires « épanchés » dans la cavité alvéolaire sont bien ceux qui sont normalement répartis à la surface ou à l'intérieur de la paroi de l'alvéole. Si ces éléments n'ont pas encore trouvé une place exacte dans la classification tissulaire encore admise aujourd'hui, il ressort de très nombreux travaux qu'ils jouent un rôle considérable, plus encore : primordial, dans les divers processus physiologiques et pathologiques du poumon, ainsi que nous avons voulu le montrer avec Huguenin et P. Foulon.

L'alvéolite « à grosses cellules » a été maintes fois réalisée expérimentalement. Maintes fois l'on a pu constater la turgescence et la migration des cellules dans la cavité alvéolaire. Les travaux de Guieysse-Pélissier méritent à ce propos une mention spéciale.

Pour préciser les étapes histologiques de la réaction de l'alvéole dans la tuberculose, pour tenter d'étudier le rôle et le comportement de « la cellule alvéolaire » (ce terme ayant l'imprécision que nécessite notre ignorance de sa provenance et de sa place tissulaire exacte), ses variations suivant la voie empruntée par la substance pathogène, nous avons cherché, tout d'abord, à connaître la réaction initiale de l'alvéole pulmonaire après inoculation, par voie trachéale, d'une substance étrangère, comme l'ont fait déjà différents auteurs, parmi lesquels V. Chiodi.

Notre choix s'est fixé sur un colorant vital, le carmin lithiné, qui présente l'avantage d'être bien visible sur les coupes, sans aucune préparation préalable, d'être moins toxique que le bleu trypan et d'apparaître dans les corps cellulaires sous forme de grains plus fins que l'encre de Chine.

Nous avons pensé tout d'abord que l'adjonction d'une substance irritante était utile pour favoriser la turgescence et le passage des cellules dans la cavité alvéolaire, et nous avons, dans nos toutes premières expériences, injecté dans la trachée des animaux, en même temps que le carmin, une petite quantité de goudron de houille ; cette précaution s'est révélée bien vite inutile. Elle rendait d'ailleurs la lecture des préparations histologiques plus difficile et n'apportait aucun élément nouveau, car les cellules se comportaient envers le goudron comme vis-à-vis du carmin.

L'animal choisi a été le chien, et ceci pour plusieurs raisons : l'anesthésie est facile, la trachée aisément abordable ; le volume relativement grand des

poumons permet d'en étudier histologiquement de nombreux fragments, de les comparer les uns aux autres. Enfin, et surtout, parmi les divers animaux de laboratoire couramment utilisés, c'est chez le chien que le poumon est, histologiquement, le plus semblable à celui de l'homme : les alvéoles y sont larges, leurs parois sont minces et bien visibles, les réactions qu'on y observe nous ont paru tout à fait superposables aux altérations du poumon humain. On sait qu'il est loin d'en être ainsi lorsqu'on examine des poumons de lapin et surtout de cobaye.

Pour tous les animaux qui ont servi à cette première série d'expériences, la technique que nous avons employée a été la suivante :

Les chiens sont laissés à jeun depuis vingt-quatre heures : des causes d'erreur pourraient résulter, en effet, de la présence dans les poumons de ces blocs graisseux, signalés, en 1905, par Gilbert et Jomier.

Après anesthésie par injection dans la veine saphène d'une quantité convenable de la solution de chloral-morphine habituelle, la trachée est dénudée, et, par une aiguille enfoncée obliquement entre deux anneaux trachéaux, 10 à 20 centimètres cubes de la solution de carmin sont poussés lentement. L'animal est en même temps incliné fortement à droite et placé presque verticalement la tête haute, ceci dans le but d'injecter seulement le poumon droit et de pouvoir comparer histologiquement le poumon droit et le poumon gauche. Ce dernier sert de témoin et permet, grâce à son intégrité, d'éliminer l'action possible de l'anesthésique ou de la substance employée pour obtenir une mort rapide. L'animal est maintenu dans cette position inclinée jusqu'à son réveil. Huit chiens ont subi ainsi l'inoculation intratrachéale du carmin lithiné ; ils ont été sacrifiés, après des temps variables, par une injection intraveineuse de 2 centimètres cubes de formol à 40 %, qui tue en quelques secondes après des convulsions épileptiformes.

Grâce à la technique suivie, le carmin occupe presque exclusivement le lobe inférieur du poumon droit, à la surface duquel il forme des taches rouges, dont la topographie est apparemment lobulaire.

Nos constatations histologiques portent donc sur des poumons où l'âge des lésions est différent et doivent jalonner les étapes successives de la réaction alvéolaire.

A. — Chez les animaux sacrifiés vingt minutes après l'inoculation intratrachéale, les cavités alvéolaires sont presque partout libres. Elles ne contiennent aucun élément cellulaire sinon, çà et là, une cellule à poussières, comme cela s'observe chez les chiens normaux. Le carmin forme en certains points de larges flaques intra-alvéolaires, ou bien, refoulé probablement par le courant aérien, ou absorbé au moment de l'affaissement expiratoire partiel de l'alvéole, il s'applique contre les parois alvéolaires qu'il semble tapisser. Nulle part il n'est phagocyté dans la cavité alvéolaire elle-même. Dans les lobules pulmonaires, où les grains de carmin ne sont pas trop abondants, on peut facilement étudier, au fort grossissement, l'état des parois alvéolaires et voir leurs réactions premières. *Le carmin se trouve dans la paroi.* Il apparaît sous forme de grains extrêmement fins, inclus dans le protoplasma des cellules, dont certaines sont déjà volumineuses. Parfois ces cellules semblent former un revêtement

d'ailleurs discontinu, les éléments semblant toujours à distance les uns des autres; parfois elles sont un peu en retrait sur la limite de la cavité et semblent bien être situées dans l'épaisseur de la cloison plutôt que bordant la cavité alvéolaire (fig. 42).

Elle ont gardé, pour la plupart, une forme allongée ; l'on peut s'en persuader en voyant que si les grains de carmin sont disposés surtout au voi-

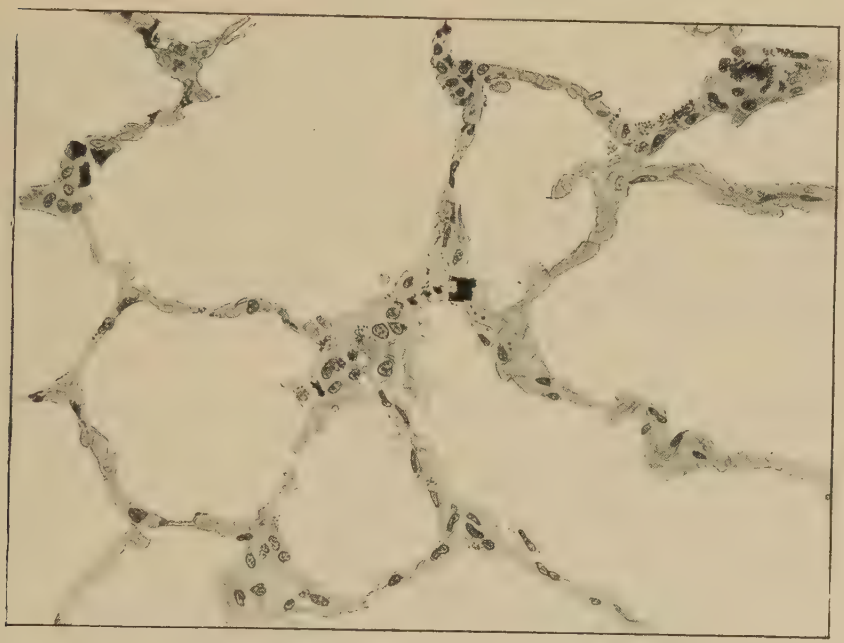


FIG. 42. — *Aspect des alvéoles pulmonaires vingt minutes après l'inoculation intratrachéale de carmin lithiné.*

La figure représente un fragment de poumon dans lequel le carmin est peu abondant ; la phagocytose est intrapariétale.

sinage du noyau de la cellule décrite sous le nom de « petite cellule granuleuse du revêtement », on en retrouve aussi, en petit nombre, rangés l'un à côté de l'autre, à distance de ce noyau, en des points où l'alvéole ne paraît tapissée que par des « plaques anucléées », ce qui semble bien montrer que les petites cellules granuleuses et les plaques anucléées ne sont que parties d'un même tout : la cellule alvéolaire.

Certains d'entre ces éléments cellulaires tendent déjà à prendre une forme arrondie et à augmenter de volume. Leur protoplasma, où sont inclus des grains de carmin, est de ce fait facilement visible dans la cloison alvéolaire.

P Après une heure, si l'on retrouve encore dans la paroi même de

l'alvéole des grains de carmin phagocytés par les cellules du revêtement, celles-ci font, pour la plupart, saillie dans la cavité alvéolaire. Elles font corps avec la paroi, mais bombent dans la lumière au point d'apparaître comme pédiculées. Quelques-unes d'entre elles y tombent bientôt (fig. 43); elles sont alors telles que l'on peut les voir dans tous les processus pathologiques, analogues aussi aux cellules à poussières, analogues aux cellules « cardiaques », volumineuses, arrondies, bourrées de carmin au

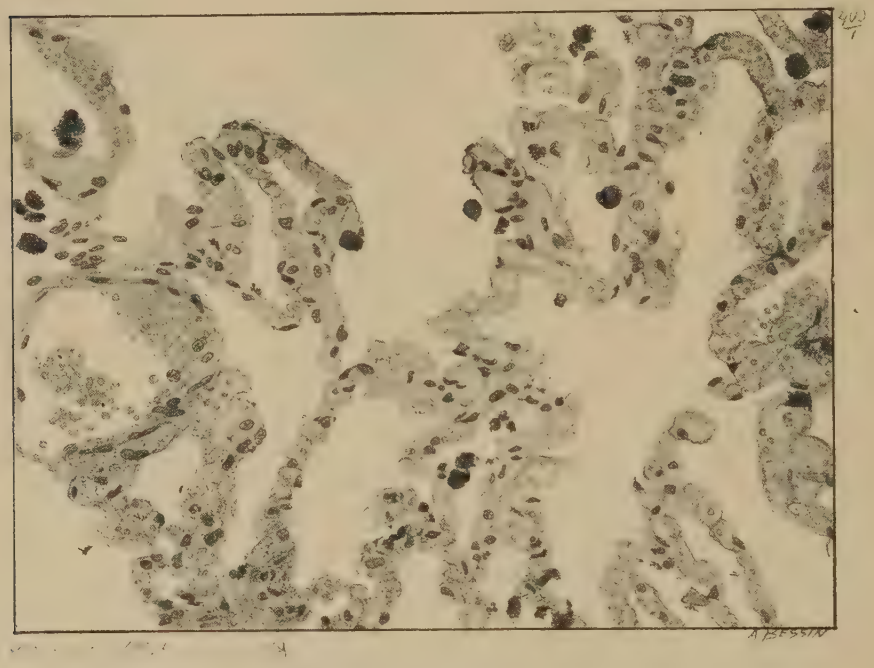


Fig. 43. — *Après une heure.*

Libération des cellules alvéolaires bourrées de grains de carmin. Début de congestion.

point que leur noyau est parfois difficilement visible. Le capillaire interalvéolaire est le siège d'une congestion intense ; on n'y voit pas encore de leucocytes.

A ce stade, on trouve encore une grande quantité de carmin libre dans les alvéoles, disposé en flaques homogènes, non fragmentées.

C. — Après trois heures, le processus de « desquamation » — nous disons plus volontiers d' « émigration » — du revêtement, s'est accentué. Dans chaque cavité alvéolaire se trouvent quelques cellules libres, tandis

que d'autres éléments analogues sont encore dans la paroi ou vont s'en détacher (fig. 44).

Mais ces histiocytes ne se trouvent pas seulement dans les alvéoles ; on peut en voir quelques-uns évacués dans les bronches cartilagineuses. D'autres sont dans les espaces conjonctifs péribronchiques. Nous avons pu en trouver un ou deux, inclus dans les septa d'un canal alvéolaire. Or, les cellules rondes bourrées de carmin ne se voient pas en ces points

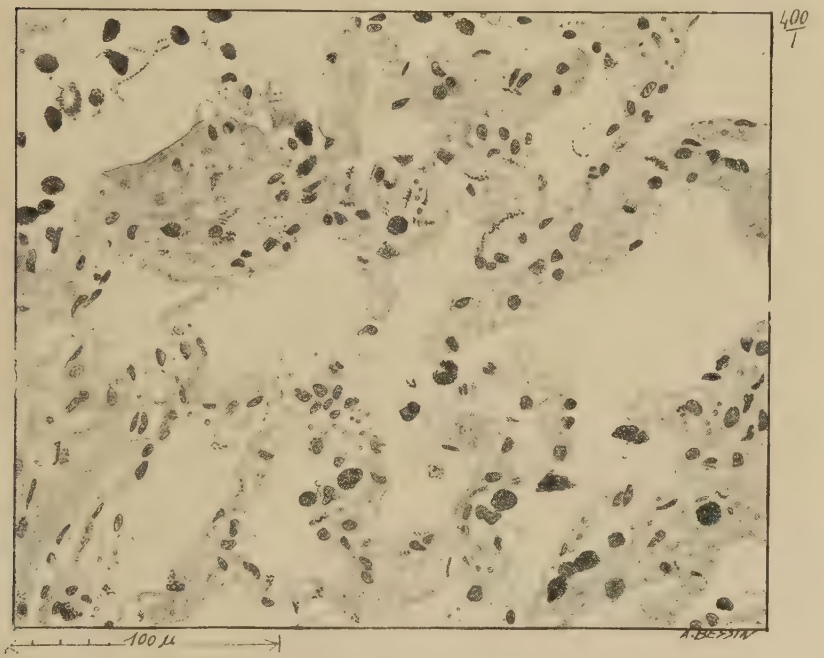


Fig. 44. — *Après trois heures.*
Accentuation des phénomènes de congestion.

dans les premiers temps qui suivent l'injection. Ainsi elles sont dans les parois alvéolaires d'abord et plus tard seulement dans les septa des canaux infundibulaires ou dans les gaines conjonctives péribronchiques.

La congestion des capillaires des cloisons interalvéolaires est intense au point que quelques globules rouges font, çà et là, irruption dans les cavités alvéolaires.

Des leucocytes polynucléaires peuvent se voir déjà en grand nombre dans les vaisseaux.

D. — Après douze heures, l'aspect général du parenchyme pulmo-

naire est profondément modifié. Le lobe inférieur droit a été projeté ; le carmin lithiné apparaît, à l'autopsie, lourd, splénisé ; les petits fragments qu'on en prélève ne surnagent pas dans l'eau.

L'examen histologique montre que, là où le carmin a pénétré, il n'existe plus d'alvéoles normaux. Ceux-ci sont aisément reconnaissables cependant, même au faible grossissement, grâce à la congestion considérable des capillaires qui les limitent. Leur cavité est comblée par des histio-

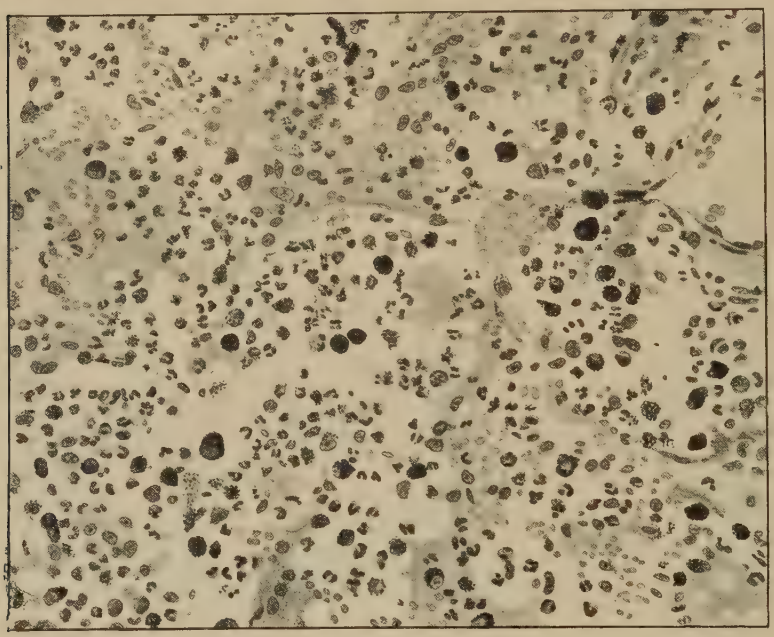


Fig. 45. — *Après douze heures.*
Les leucocytes polynucléaires ont fait irruption dans les cavités alvéolaires.

cytes libérés, bourrés de carmin et aussi, à ce stade, par *de très nombreux polynucléaires*. On peut voir, dans beaucoup de ceux-ci, des grains de colorant; mais ce fait est inconstant et, en plusieurs points, lorsque le carmin est peu abondant, seuls en sont chargés les macrophages; on en vient presque à se demander « ce que sont venus faire là les polynucléaires ». Ailleurs, la phagocytose, commencée par les cellules du revêtement alvéolaire, est achevée par les leucocytes polynucléaires (fig. 45), si bien qu'on ne trouve plus trace de carmin qui ne soit inclus dans des éléments cellulaires. En d'autres points encore, les alvéoles ne contiennent

pas de polynucléaires, seules des cellules rondes s'y trouvent. Autour des bronches, autour des vaisseaux, dans les septa des canaux alvéolaires, dans la trame conjonctive du poumon, en somme, hôte normal des cellules à poussières et des dépôts « anthracosiques », se trouvent de nombreux macrophages. Ils y ont transporté le carmin en y émigrant. Les bronches cartilagineuses, la trachée, sont vides d'éléments analogues. Une très faible quantité de cellules alvéolaires, desquamées après phagocytose, semble devoir être éliminée par cette voie.

E. — Après vingt-quatre heures, l'animal est sacrifié en pleine bronchopneumonie : polypnée, dyspnée, souffle, râles sous-crépitants à l'auscultation. Macroscopiquement, zones de condensation, d'hépatisation dans le lobe inférieur droit surtout, parfois aussi dans la partie supérieure du même côté. Mais, fait important, l'intégrité macroscopique et histologique du poumon gauche est absolue.

L'aspect histologique du poumon a peu changé dans l'ensemble. Même alvéolite diffuse à macrophages et à polynucléaires, même congestion intense. Les cellules ont seulement émigré en plus grand nombre dans les espaces conjonctifs péribroncho-vasculaires (fig. 46). Un ganglion trachéobronchique droit, volumineux, contient du carmin.

On peut, en somme, résumer l'évolution de la réaction alvéolaire de la façon suivante :

Dans les alvéoles où le carmin n'a pas été projeté en trop grande quantité, il est tout de suite absorbé par la paroi, il y est phagocyté par les cellules du revêtement, qui ne tombent dans la cavité alvéolaire que chargées de grains rouges. Ce qui reste de colorant dans la cavité alvéolaire est phagocyté par les cellules pariétales qui semblent se multiplier sur place (sans que nous puissions affirmer ce fait d'une façon formelle). Dans les alvéoles où se trouve une large flaque de colorant, la phagocytose, commencée comme nous venons de le dire, est achevée dans la cavité elle-même cette fois, par les leucocytes polynucléaires qui fragmentent et absorbent le bloc de carmin, au point que, après douze heures, nulle part n'existe de carmin libre.

***

Les résultats de ces recherches expérimentales appellent quelques réflexions. Il est un premier point qui nous semble mis clairement en évidence : c'est le rôle primordial joué par les cellules de la paroi alvéolaire. Douées de propriétés histophysiologiques remarquables, elles semblent, si l'on confronte les données de l'expérimentation avec celles de

la pathologie humaine, intervenir d'une façon constante dans tous les processus pathologiques du poumon, au moins autant que dans sa physiologie.

Ces lésions alvéolaires, que nous avons suivies étape par étape après injection de carmin lithiné dans la trachée, sont-elles toujours les mêmes quel que soit l'agent irritant ? Sont-elles « standardisées », ou bien

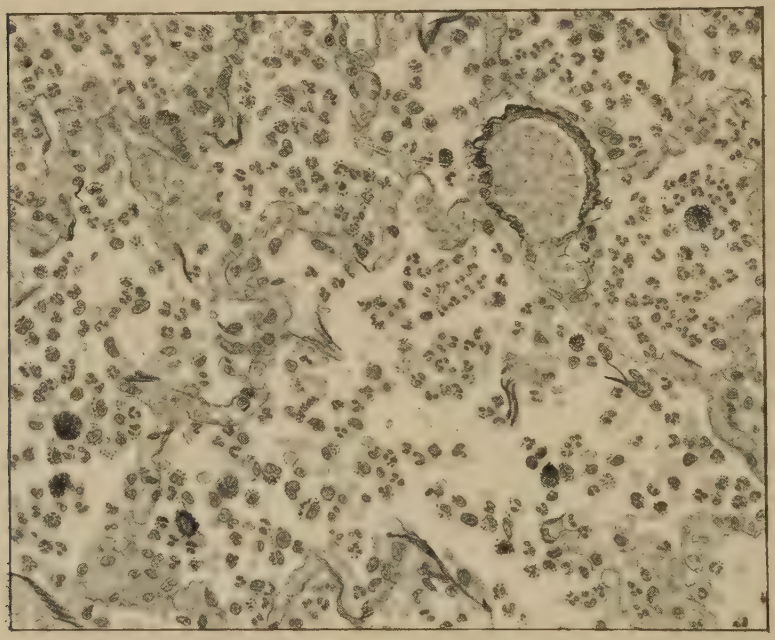


Fig. 46. — *Après vingt-quatre heures.*

Tout le carmin est maintenant phagocyté par les histiocytes alvéolaires, lesquels sont déjà moins nombreux dans les alvéoles, et par les polynucléaires.

présentent-elles ici une particularité quelconque ? Nous sommes fort tenté d'admettre que les réactions élémentaires de l'alvéole pulmonaire sont toujours, à l'origine au moins, identiques devant n'importe quelle cause, et nous voyons ici un des exemples de cette spécificité réactionnelle d'organe qui semble avoir en pathologie générale une importance aussi grande que la spécificité des agents inflammatoires.

L'étude de l'histopathologie du poumon humain nous apprend en effet que l'alvéolite macrophagique est toujours semblable à elle-même, que seule la destinée des éléments émigrés, après les modifications initiales,

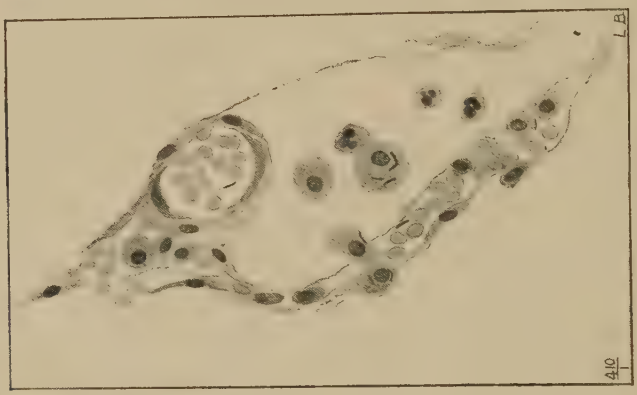
varie suivant la cause pathogène et présente, de ce fait, un certain caractère de spécificité étiologique, comme aussi le caractère et l'intensité des altérations secondaires à la « réaction irritative » initiale.

Nous pouvons appliquer ainsi ces recherches à la tuberculose, où seule la caséification des cellules permet, en dehors de la constatation du bacille tuberculeux, d'affirmer la véritable nature de l'alvéolite. C'est ce qu'ont bien montré depuis longtemps Thaon, Grancher, puis Auclair, et ce qui permit à Hérard, Cornil et Hanot de dire : « Le processus initial de toute tuberculose pulmonaire est une pneumonie, une pneumonie qui ne diffère en rien de la pneumonie banale. »

Même l'afflux intra-alvéolaire, ici considérable, des leucocytes polynucléaires peut être constaté dans toutes les lésions alvéolaires, quelle qu'en soit la cause. M. Calmette, dans ses recherches sur l'infection tuberculeuse aérogène chez le cobaye et la souris, a vu que les bacilles, pénétrant dans un alvéole, « y déterminent bientôt un afflux de leucocytes à noyaux polylobés et de cellules à poussières ». L'irruption des polynucléaires dans l'alvéole semble donc dépendre moins de la nature de l'agent pathogène que de son abondance; c'est là l'opinion de V. Chiodi. Nous avons constaté ce fait chez nos chiens, dans les parties du parenchyme pulmonaire où le carmin était extrêmement abondant ; et, par ailleurs, nous avons maintes fois observé que le nombre des bacilles rencontrés dans nos préparations histologiques de tuberculose miliaire varie, dans une certaine mesure, en raison directe du nombre des polynucléaires ou des débris de polynucléaires que l'on y rencontre.

Reste un dernier point qui nous semble beaucoup plus important. A l'encontre de ce que l'examen histologique des lésions pulmonaires de la pathologie humaine peut faire penser, il nous semble que les cellules de la paroi alvéolaire ne « desquament » pas avant d'être modifiées. Gardner et Smith, injectant du carmin dans la trachée du cobaye, avaient déjà bien vu ce fait et pensaient que c'étaient les cellules septales qui se chargeaient de la phagocytose. Elles ne vont pas au-devant de la substance à phagocyter. Si elles sont capables de phagocytose une fois libres dans la cavité alvéolaire, le phénomène commence à se produire, avant toute chose, dans la paroi elle-même ; le processus tout initial est donc, après irritation aérogène de l'alvéole, pariétal. Il est de courte durée ; ce n'est qu'en sacrifiant les animaux quinze ou vingt minutes après l'inoculation intratrachéale du carmin que nous avons pu le mettre en évidence à l'état de pureté, car, peu après que les cellules alvéolaires ont accompli leur action phagocytaire, elles se libèrent, et le plus souvent émigrent dans l'alvéole.

Ce processus éphémère est difficile à saisir chez l'homme. Il passe inaperçu du fait de sa fugacité, du fait aussi de la difficulté que l'on a parfois à mettre en évidence les agents pathogènes. Nous avons pu



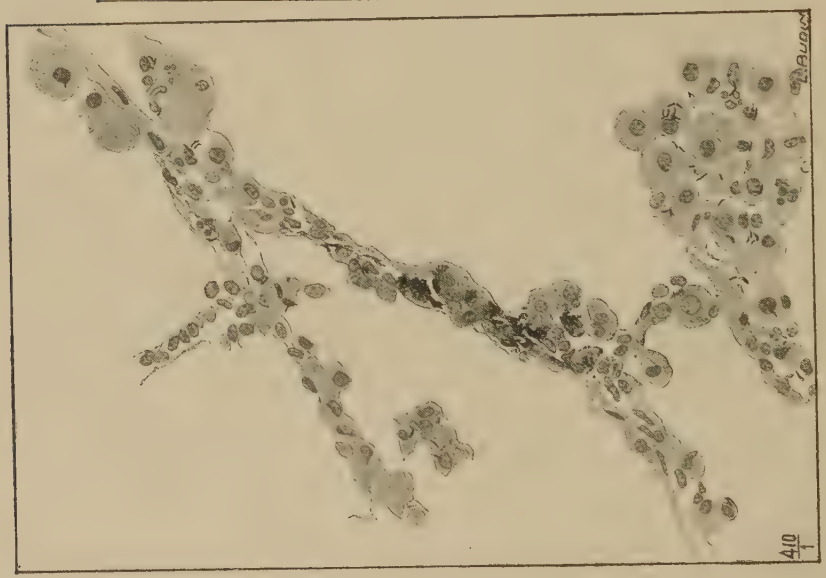


Fig. 47 et 48. — *Le stade initial de l'alvéolite tuberculeuse.*
Emigration dans la cavité alvéolaire des histiocytes intrapariétaux chargés de bacilles.

cependant (et la constatation est d'intérêt primordial, puisqu'elle renferme la valeur de l'étude expérimentale), sur une préparation de l'une de nos observations (VIII), où les bacilles se révèlent particulièrement

nombreux, constater cette phagocytose pariétale que l'expérimentation nous montre être le prélude de toute alvéolite desquamative.

Les bacilles sont, là, phagocytés dans la paroi alvéolaire comme l'est le carmin dans le poumon du chien par les cellules du revêtement (fig. 47 et 48, planche VII, IV). Une fois chargées de bacilles, les cellules se tuméfient et émigrent dans la cavité alvéolaire, pour s'y caséifier plus tard ou détruire le bacille qu'elles contiennent. Ce fait, début pariétal de la lésion alvéolaire provoquée par voie aérogène, nous semble susceptible d'expliquer certains points de la physiopathologie et de l'histopathologie pulmonaire.

Si l'on applique cette notion à l'étude de la tuberculose miliaire, par exemple, on peut comprendre que des bacilles peu virulents ou atténués, ou peu nombreux, ou des « poisons diffusibles » soient phagocytés par les cellules du revêtement alvéolaire et que la réaction alvéolaire se limite à ce processus initial ; que les histiocytes émigrent alors, chargés de rares bacilles plus ou moins altérés, comme ils le sont de grains de carmin chez nos animaux d'expérience, par voie lymphatique (selon toute vraisemblance) vers les adventices conjonctives péribroncho-vasculaires et vers les ganglions.

M. Calmette, au cours de ses recherches sur la tuberculose expérimentale aérogène chez les cobayes et les souris, a constaté maintes fois que certains animaux, sacrifiés après des délais variables, ne présentaient aucune lésion alvéolaire, mais qu'on retrouvait, chez ceux qui avaient vécu le plus longtemps après l'inoculation, des ganglions médiastinaux contenant des bacilles.

Est-ce à dire que, une fois que ce processus pariétal initial a pris fin, on puisse assister à la *restitutio ad integrum* des parois alvéolaires ?

Nous avons, pour répondre à cette question, effectué des tentatives de tuberculisation aérogène du poumon chez divers animaux, en particulier chez le chien, qui paraît réfractaire au bacille humain; nous n'avons jamais pu produire de lésions alvéolaires, sinon avec des doses considérables de bacilles. Nous n'avons constaté, même après plusieurs semaines, que des lésions interstitielles, faites de congestion intense des capillaires alvéolaires, de tuméfaction des cellules pariétales, d'infiltration leucocytaire à polynucléaires ou à lymphocytes, se superposant en somme aux altérations interstitielles que l'on trouve associées aux foyers d'alvéolite de façon presque constante dans la tuberculose miliaire. Ce sont les mêmes qu'Aschoff et Nicol ont baptisées du terme de « processus interstitiel exsudatif », que Thaon, Charcot et Cornil appelaient la « pneumonie interstitielle ».

*
**

Telles sont les réactions élémentaires de l'alvéole pulmonaire après irritation par voie aérogène. Elles nous montrent que l'alvéolite macrophagique est, le plus souvent, associée à un processus interstitiel plus ou moins développé.

Le devenir de chacune de ces deux lésions est évidemment variable. Les histiocytes alvéolaires subissent, du fait de la présence du bacille de Koch, la caséification, suivant un mécanisme que nous n'avons pas à envisager ici.

Si les bacilles sont peu nombreux ou peu virulents, ou atténués dans leur virulence par un enkystement du foyer exsudatif, ces mêmes histiocytes subissent une métamorphose épithélioïde et giganti-cellulaire qui paraît réversible jusqu'à un certain point. Ils gardent parfois aussi leur forme originelle de migration : ceci peut expliquer à la fois la présence, à la périphérie des divers nodules miliaires, d'alvéoles bourrés de macrophages, et la régression de phénomènes exsudatifs périlésionnels.

Ces diverses réactions des histiocytes alvéolaires, en présence du virus tubrculeux, ont été bien mises en évidence par les expériences de Thaon; elles se succèdent parfois dans le temps, mais chacune d'entre elles peut sans doute survenir aussi d'emblée. Seule la caséification et la métamorphose épithélio-giganti-cellulaire sont, histologiquement, à peu près spécifiques de la tuberculose. Quant au processus interstitiel, il n'est manifestement jamais histologiquement spécifique. L'on pourrait concevoir que les volumineuses cellules que l'on peut voir (fig. 36) dans les cloisons interalvéolaires subissent la métamorphose épithélioïde et forment ainsi de véritables follicules interalvéolaires. Nous n'avons jamais observé chose pareille; elle nous paraît d'ailleurs, par hypothèse, inadmissible, car une telle formation supposerait une irritation cellulaire telle, que la migration intra-alvéolaire des histiocytes se produirait aussitôt.

III. — VOIE D'APPORT DES BACILLES

L'étude des réactions élémentaires de l'alvéole pulmonaire après irritation aérogène du poumon nous a montré que celle-ci créait deux processus : un processus d'alvéolite et un processus pariétal, chacun d'eux correspondant à une quantité variable de substance irritante, de telle sorte que le processus interstitiel peut, après irritation aérogène, exister

seul, mais que les lésions d'alvéolite s'accompagnent toujours, à quelque degré, de lésions interstitielles.

Un agent irritant arrivant par voie sanguine ou lymphatique est-il susceptible de provoquer les mêmes lésions alvéolaires ? Telle est une question dont l'importance est capitale à propos des « granulies ».

Pour y répondre, nous avons pratiqué diverses recherches expérimentales dont les résultats peuvent se résumer ainsi :

1° Injection intraveineuse de 20 centimètres cubes d'encre de Chine chez un chien de 9 kilos (n° 15). Animal sacrifié quarante-huit heures après l'injection par le formol intraveineux. Les cellules alvéolaires bourrées de grains d'encre de Chine sont turgescentes ou libres dans la cavité d'un certain nombre d'alvéoles pulmonaires. On trouve également de très nombreux histiocytes colorés en noir dans les adventices péribroncho-vasculaires.

2° Sous anesthésie générale, injection intrapleurale de 10 centimètres cubes d'encre de Chine chez deux chiens (13 et 14). Animaux sacrifiés l'un après quarante-huit heures, l'autre après huit jours. Chez les deux chiens, tous les lymphatiques du poumon sont injectés par le colorant vital qui forme des traînées noires autour des axes broncho-vasculaires, et de petites flaques dans les crêtes des septa des canaux alvéolaires. Les cellules alvéolaires sont, en grand nombre, bourrées de grains noirs; quelques-unes ont émigré dans la cavité alvéolaire.

3° Pour nous assurer que les éléments cellulaires qui phagocytent le colorant amené au poumon par voie vasculaire ou par voie lymphatique sont bien les cellules qui participent à la réaction alvéolaire dans l'irritation aérogène, nous avons fait l'expérience suivante :

Chien 16 : Injection intraveineuse de 10 centimètres cubes d'encre de Chine filtrée.

Quatre jours après, injection dans la trachée, suivant la technique indiquée plus haut, de 10 centimètres cubes d'une solution de carmin lithiné à 5 %. Animal sacrifié vingt-quatre heures après.

Les alvéoles pulmonaires contiennent, comme on peut le voir sur la planche VII (III), des macrophages bourrés à la fois de carmin et d'encre de Chine.

Ces expériences suffisent à nous faire penser que, quelle que soit la voie empruntée par l'agent irritant, la migration des histiocytes alvéolaires se produit dans le même sens ; que la première réaction pathologique élémentaire du poumon, pourvu que l'agent irritant soit en quantité suffisante, est une alvéolite, et que cette réaction est toujours la même : migration des histiocytes dans la cavité alvéolaire et processus interstitiel.

De tels faits sont d'ailleurs connus depuis fort longtemps. Borrel, Yersin, Metchnikoff, injectant des bacilles tuberculeux par voie sanguine, ont vu se produire dans l'immense majorité des cas, des lésions alvéolaires, variables d'ailleurs suivant la dose de bacilles injectés ; Borrel et Yersin ont bien constaté que l'alvéole pulmonaire, à la suite

d'injections intraveineuses de bacilles, se remplit de grandes cellules « lymphatiques ». Coulaud, plus récemment, a reproduit des nodules miliaires alvéolaires en injectant des doses massives de bacilles biliés dans les veines de lapins.

Les acquisitions récentes sur le rôle et la nature des cellules du revêtement de l'alvéole pulmonaire ont incité les chercheurs à préciser les détails du processus. Aschoff a montré que la cellule septale, ou endothéliale du capillaire, ou la cellule du revêtement (trois éléments si semblables physiologiquement qu'on peut se demander s'ils ne sont pas trois aspects différents d'une même cellule), une fois irritée d'une manière quelconque par voie sanguine, passe par véritable « excrétion » *(Ausscheidung)* dans l'alvéole pulmonaire. Les recherches de Foot et Permar, de Westhues, de Gardner et Smith, et surtout de Seemann ont confirmé pleinement l'opinion d'Aschoff.

Un des faits que nous avons observés (planche VII, IV) montre que l'on peut observer, chez l'homme, une telle « excrétion ». Que les bacilles acido-résistants arrivent dans les capillaires interalvéolaires inclus dans les corps protoplasmiques des histiocytes, ou que, libres dans le sang circulant, ils soient « happés » par les cellules de la paroi, peu importe ; l'essentiel, pour nous, est que les bacilles passent dans l'alvéole. Ce fait nous semble actuellement formellement démontré.

Les observations de « granulies généralisées », dont le substratum anatomique est fait uniquement de nodules exsudatifs (obs. XIV, XIX), deviennent ainsi aisément compréhensibles.

Pour rendre plus formelle encore notre conviction personnelle à ce point de vue, nous avons repris sur le lapin l'étude expérimentale de la « granulie hématogène ». Nous avons, pour ce faire, injecté dans la veine marginale de l'oreille une émulsion filtrée de bacilles bovins provenant d'une souche vieille d'un mois (1). Deux animaux sacrifiés le surlendemain de l'inoculation ne présentaient aucune lésion pulmonaire, mais nous avons trouvé quelques bacilles dans les « points lymphoïdes » du parenchyme. Un autre, sacrifié après huit jours, présentait quelques lésions d'alvéolite macrophagique. Un autre enfin, après un mois, présentait, disséminés dans tous les viscères, des nodules miliaires. La figure 49 représente un nodule pulmonaire juxtabronchique, du type intermédiaire de Huebschmann. Autour de la ceinture lympho-conjonctive qui circonscrit une masse caséeuse centrale que la coloration au Ziehl montre riche en bacilles, on voit des alvéoles, eux-mêmes entourés d'un processus interstitiel lympho-conjonctif, bourrés de macrophages ; dans l'une des cavités

(1) Aimablement mise à notre disposition par M. Boquet, au laboratoire du professeur Calmette.

alvéolaires apparaît une cellule géante. Cette figure reproduit exactement l'aspect du nodule alvéolaire en voie d'organisation folliculaire.

*
**

Si les réactions élémentaires de l'alvéole pulmonaire varient fort peu suivant la voie d'apport de l'agent pathogène, s'ensuit-il que les « gra-

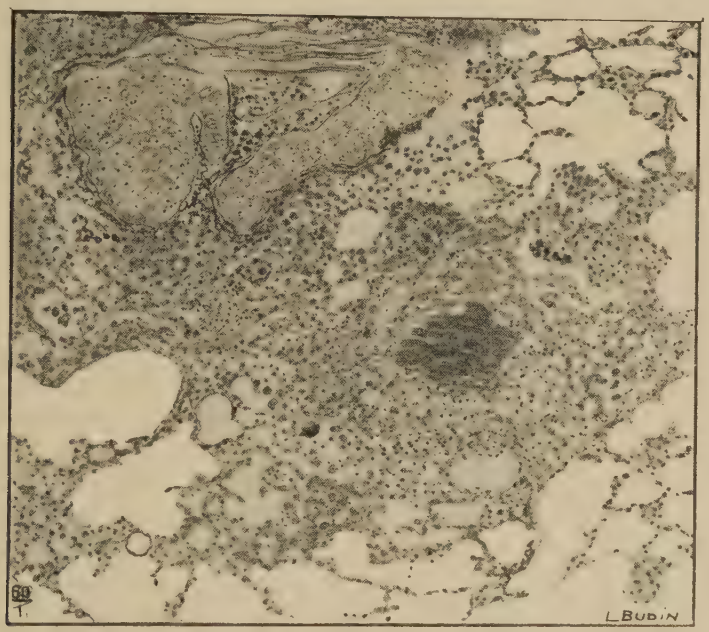


Fig. 49. — *Nodule intermédiaire obtenu expérimentalement chez le lapin par injection intraveineuse d'une émulsion de bacilles bovins. Animal sacrifié un mois après l'injection.* Gross. 60.

En haut, bronche cartilagineuse. Le nodule est constitué par une masse caséeuse centrale, entourée d'une large zone d'alvéolite macrophagique. Début d'infiltration lymphocytaire. En bas et à gauche, une cellule géante intra-alvéolaire très colorée; au voisinage de celle-ci, processus interstitiel très marqué.

nulies » pulmonaires puissent être réalisées indifféremment par une invasion bacillaire survenant par voie aérienne ou par voie sanguine ? S'ensuit-il qu'il n'y ait aucune différence entre les lésions histologiques d'origine bronchogène, hématogène et lymphogène ?

Nous avons constaté maintes fois — au cours de nos expériences — que, pour reproduire des lésions alvéolaires hématogènes chez le chien, il faut une quantité beaucoup plus considérable de carmin ou d'encre de

Chine qu'il n'en faut pour provoquer les mêmes lésions par voie aérienne et V. Chiodi a vu, sur divers animaux, que, à doses égales, l'abondance et la topographie du colorant vital dans le poumon ne sont pas les mêmes suivant que l'injection est faite dans la trachée, dans les veines ou sous la peau.

Nous avons constaté maintes fois, au cours de nos tentatives de tuberculisation chez le chien, et en provoquant chez le lapin des lésions pulmonaires, qu'une même dose de bacilles détermine, par voie aérienne, des lésions beaucoup plus considérables que par voie sanguine. C'est par voie trachéale seulement que nous avons pu reproduire chez le chien des lésions alvéolaires avec les bacilles tuberculeux. Yersin et Borrel, pas plus que les autres expérimentateurs, n'ont réussi à réaliser, par voie sanguine, des lésions aussi importantes que celles que provoqua Thaon par voie trachéale.

Les recherches expérimentales de MM. Bezançon et Braun sur « la pathogénie des foyers tuberculeux secondaires du poumon » ont montré que, par voie trachéale, on obtient chez le lapin des lésions de splénisation diffuse, parsemée d'îlots caséeux, lobulaires, exsudatifs, des lésions analogues, en somme, à la « pneumonie acineuse » de Thaon, et que, par voie sanguine on obtient, après quelque temps, la lésion « granulique » du type Villemin, l'agglomérat de follicules isolés en parenchyme à peu près sain.

Il y a donc, tout de même, bien que les réactions élémentaires de l'alvéole pulmonaire soient les mêmes dans tous les cas, une différence indéniable entre les lésions définitives hématogènes, lymphogènes et les lésions bronchogènes.

A quoi tiennent ces différences ? Il faut, pour les expliquer, entrer dans le domaine d'hypothèses dont quelques faits épars ne sauraient, à eux seuls, faire des certitudes.

*
**

On peut se demander, dès lors, quelle est la voie que suit le plus ordinairement le bacille de Koch.

Devant une généralisation si grande des lésions, non seulement dans tout le parenchyme pulmonaire, mais aussi dans tous les viscères, l'on ne peut s'empêcher de penser que la *dissémination se fait par voie sanguine*; la preuve en vient d'ailleurs, parfois, grâce à la mise en évidence des bacilles dans le sang des malades atteints de granulie et à la constatation de nodules tuberculeux intravasculaires. Cette voie de dissémination est la plus anciennement et la plus généralement admise actuellement encore.

L'origine de la dissémination des bacilles par voie sanguine serait l'effraction de la paroi d'un vaisseau, même minime, par un foyer tuberculeux. Telle est la théorie de Weigert; elle paraît confirmée par certains faits, comme les « granulies » consécutives aux interventions, sanglantes ou non, sur des foyers tuberculeux. La granulie nécessiterait ainsi, pour se produire, la préexistence d'un foyer tuberculeux caséeux, plus ou moins latent, ainsi que le veut la loi de Buhl. Cette conception est peut-être un peu simpliste; M. Huebschmann ne l'accepte pas sans réserves, et se refuse à l'admettre à propos des granulies de « primo-infection ». Celles-ci permettent, en effet, de penser que la généralisation miliaire peut se produire à partir du foyer primaire. La loi de Buhl ne peut plus être acceptée dans toute sa rigueur.

Les bacilles une fois déversés dans le sang, comme le veut Weigert, il semble, *a priori*, qu'ils doivent bien vite arriver au poumon : Borrel et Yersin nous ont montré cependant que les choses ne se passent pas de façon aussi simple. Les corps bacillaires sont « happés » souvent par des leucocytes qui retardent, arrêtent même leur progression jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

Ainsi s'expliquerait peut-être le temps qui s'écoule, parfois fort long, entre l'injection expérimentale intraveineuse des bacilles de Koch et la constatation des premières lésions pulmonaires. Il se peut aussi que les bacilles ne se fixent pas tout de suite dans les tissus. Sur ces points, la pathogénie des « granulies » reste inconnue.

Quoi qu'il en soit, les bacilles sont extrêmement disséminés, émulsionnés dans le torrent circulatoire et l'on peut expliquer ainsi la dissémination extrême des lésions dans les organes et le petit nombre de bacilles que l'on trouve parfois au centre de chaque nodule. C'est justement cette faible quantité de bacilles qui permet de concevoir pourquoi les foyers miliaires sont quelquefois, en pareil cas, de si faibles dimensions et subissent si vite l'organisation folliculaire.

Pour expliquer l'association souvent rencontrée des lésions exsudatives et « productives », on peut supposer qu'il n'existe pas toujours, à l'origine des tuberculoses miliaires hématogènes, une seule dissémination de bacilles, mais qu'il s'en produit des décharges successives; les constatations bactériologiques que MM. Bezançon et Bergeron ont faites dans le sang des malades semblent venir en confirmation de cette hypothèse. La connaissance de la filiation des lésions exsudatives et folliculaires paraît aussi en sa faveur. Mais les bacilles ne passent pas dans le torrent circulatoire sans subir des modifications. Costantini, Marmorek, ont montré que leur virulence se trouve atténuée de ce fait. Erskov a étudié chez des lapins le sort de bacilles de provenance variable, inoculés par injections intraveineuses; il a constaté qu'il se produit une destruction impor-

tante de bacilles peu virulents, tandis que les bacilles virulents semblent exaltés et multipliés. Ceci expliquerait assez que la dissémination miliaire par voie sanguine puisse produire aussi bien des lésions nodulaires fort petites, à tendances rapidement productives, que des foyers exsudatifs purs avec splénisation diffuse.

La tuberculose miliaire est-elle souvent, peut-elle être même d'origine bronchogène ?

A priori, rien, histologiquement, ne paraît s'opposer à ce qu'il en soit ainsi; la dissémination des bacilles par voie trachéale semblerait même beaucoup plus apte à expliquer les processus de splénisation diffuse, et surtout les tuberculoses miliaires localisées aux poumons, plus encore les « granulies » lobaires. Mais il nous semble (si nos recherches expérimentales ont pu nous donner quelque expérience à ce sujet), qu'une dissémination des bacilles aussi grande que la supposent les innombrables foyers miliaires des poumons doit être bien difficilement ou bien rarement réalisée par voie trachéale. Il faudrait des pulvérisations humides de doses considérables de bacilles : c'est ainsi que Thaon a pu obtenir, chez ses cobayes, une « pneumonie acineuse ». Mais cette « pneumonie acineuse » est, somme toute, assez rarement réalisée. Nous l'avons notée dans les observations XIV et XIX ; il s'agissait, dans ces deux cas, de granulie généralisée.

Et, d'ailleurs, les tuberculoses miliaires localisées du poumon ne peuvent-elles pas être expliquées par la dissémination sanguine? On pourrait concevoir, avec M. Jousset, que le réseau capillaire des poumons puisse arrêter les bacilles de Koch en circulation dans le sang et que la dissémination dans les autres organes ne soit que secondaire.

Beaucoup plus importante, cependant, pour expliquer ces granulies réellement localisées, paraît être la *voie lymphatique.* Elle était considérée avant les travaux de Weigert, comme fort importante. Huguenin (de Zurich) pensait d'elle, en 1876, qu'elle jouait le principal rôle dans la genèse de la tuberculose miliaire. Orth, Wolff, Ponfick (celui-ci s'est attaché à chercher les lésions du canal thoracique dans la granulie) partageaient son opinion.

Ces temps derniers, certains auteurs ont pensé que les tuberculoses miliaires atténuées relevaient souvent d'une dissémination par voie lymphatique. M. Schaff a opposé la tuberculose miliaire lymphatique curable à la tuberculose miliaire hématogène mortelle.

Différents auteurs, comme M. Assmann, M. Staehelin, ont émis des opinions analogues. MM. Burnand et Sayé ont supposé que les granulies froides avaient pour substratum pathogénique une dissémination des bacilles par voie lymphatique.

Tous ces faits restent encore à démontrer de façon rigoureuse. D'autant que toutes ces distinctions sont bien arbitraires. M. Ranke, les schématise davantage encore en envisageant, pour chacune des périodes de l'évolution de la tuberculose pulmonaire, une voie de dissémination particulière.

Quelle que soit leur structure histologique, quelle que soit leur étendue, les foyers miliaires exsudatifs ou folliculaires relèvent, dans l'immense majorité des cas, d'une dissémination sanguine des bacilles, mais *les processus pathogéniques peuvent être complexes*. Le fait que l'on trouve associées des lésions tuberculeuses intravasculaires et des lésions des lymphatiques (obs. VII) le prouve surabondamment. On peut ainsi concevoir que les lésions primitives puissent être profondément remaniées (obs. VIII).

Les interréactions des cavités alvéolaires, des capillaires sanguins et des lymphatiques par l'intermédiaire des cellules alvéolaires, l'ouverture des foyers tuberculeux miliaires dans une bronchiole ou un vaisseau sanguin, suffisent à l'expliquer. Sur la complexité et les remaniements possibles des lésions, Maurice Letulle insistait beaucoup pour expliquer l'association des lésions exsudatives et des lésions folliculaires.

***

L'étude de l'histogénèse et des transformations des foyers miliaires montre que, quelle que soit la voie suivie par le bacille, la lésion initiale univoque est une alvéolite macrophagique. Si l'évolution de celle-ci est variable suivant bien des circonstances, elle n'en existe pas moins à l'origine de la caséification et de l'organisation folliculaire.

Or, les cellules pariétales émigrées dans les alvéoles pulmonaires sont ces éléments qui bordent la cavité alvéolaire. On est fort peu fixé encore sur leur origine exacte, ni sur leur nature.

Sont-elles des cellules épithéliales, continuation alvéolaire, en somme, de l'épithélium bronchique ? Ou bien sont-elles, comme le pensait Villemin, des éléments mésenchymateux ; leur origine est-elle conjonctive, ce qui expliquerait, mieux peut être, les interréactions constantes des capillaires et des alvéoles ?

M. Policard a fait sienne cette dernière conception ; beaucoup d'autres auteurs partagent son opinion, surtout à l'étranger. D'autres pensent que le revêtement alvéolaire fait partie de ce grand système réticulo-endothélial d'Aschoff, dont le rôle en pathologie générale, à peine précisé encore, se révèle considérable.

Nous avons constaté quoi qu'il en soit, dans la tuberculose miliaire, l'importance fondamentale de ces histiocytes alvéolaires, auxquels sont attachés la plupart des réactions du parenchyme pulmonaire. De leur comportement, de leur évolution, de leurs métamorphoses semblent dépendre tous les aspects histologiques que nous avons rencontrés.

IV. — FACTEURS PATHOGÉNIQUES GÉNÉRAUX

Pour aussi constante et histologiquement prouvée que soit la filiation: exsudation, caséification, production, il n'en est pas moins vrai qu'elle ne se produit pas toujours avec la même rapidité. Il y a, disent MM. Huebschmann et Arnold, des formes exsudatives qui subsistent comme telles ou ne cèdent que lentement le terrain à la réaction productive. Celle-ci peut survenir au contraire si vite que l'on peut se demander si elle ne s'est pas produite presque d'emblée autour du nodule caséeux. Entre toutes ces modalités, la différence n'est que quantative (Huebschmann et Arnold).

Ce sont les causes de ces variations que l'on peut essayer de préciser par quelques faits :

1° *Influence de la virulence des bacilles.*

Cherchant à préciser la signification de la lésion exsudative et de la lésion productive, MM. de Meyenburg et Okazaki, pour s'assurer que chacune d'elles n'était pas engendrée par des races de bacilles à virulence différente, ont inoculé à des cobayes des petits morceaux de poumon présentant des lésions diverses. Aucune particularité n'a pu être notée à l'autopsie des animaux. Et M. de Meyenburg de conclure : « La différence des réactions ne tenant pas au bacille lui-même, il faut en chercher la cause dans l'organisme infecté. »

Nous ne pouvons cependant nous empêcher de faire état ici de nos propres constatations histobactériologiques et de rappeler que nous avons vu dans les lésions folliculaires ou interstitielles, non pas des bacilles acido-résistants typiques, mais des granulations iodophiles ou des bâtonnets ni acido-résistants, ni iodophiles; ce sont là des éléments considérés, si l'on fait abstraction de toutes les grossières causes d'erreurs possibles, comme des formes dégradées du bacille tuberculeux. Kossovitz pense que ces modifications du bacille acido-résistant surviennent sous l'influence des ferments lipolytiques des leucocytes mononucléaires.

Certains auteurs pensent que, seuls, des bacilles virulents peuvent se

trouver à l'origine de la tuberculose miliaire. D'autres, en revanche, ont reproduit la maladie avec des corps bacillaires tués par la glycérine et la chaleur.

Les réactions cellulaires, ainsi que l'ont montré Arloing et Gimbert, varient avec la virulence des bacilles tuberculeux.

Il semble, du point de vue purement histologique, que la formation des cellules géantes soit, comme nous l'avons vu, le témoin de l'atténuation du virus caséogène.

2° *Le nombre des bacilles* intervient sans nul doute davantage ; du moins le fait est-il plus facile à préciser à notre point de vue. Dans les lésions exsudatives, on trouve toujours beaucoup plus de bacilles que dans les nodules folliculaires ; l'étendue des nodules, l'étendue de la caséification, varient toujours dans celles-là en raison directe du nombre des bacilles. Ce fait a été presque universellement remarqué.

Les lésions restent-elles exsudatives parce que les bacilles sont nombreux et provoquent, par la diffusion de leur toxine et leur multiplication, l' « expansion centrifuge » du foyer ? Ou bien, au contraire, les bacilles sont-ils peu nombreux, dans les lésions folliculaires, justement parce qu'ils ont été détruits en grand nombre par les ferments cellulaires ? Il est quasi impossible de répondre à ces deux questions, qui traduisent un peu une pétition de principe, autrement que par l'expérimentation.

Or, nos recherches expérimentales nous ont montré qu'il fallait, chez les lapins, une dose importante de bacilles pour provoquer, par voie veineuse, des lésions exsudatives extensives, et ceci vient en confirmation des travaux de Yersin, Borrel et d'autres auteurs. Yersin et Borrel, avec un nombre de microbes relativement peu important, produisaient dans les alvéoles la formation de cellules géantes et, inversement, des lésions de caséification avec de très grandes quantités de bacilles de Koch.

L'on peut, à la lueur de ces faits, comprendre que les lésions d'origine aérienne soient plus souvent exsudatives et que les lésions d'origine sanguine, qui résultent d'une dissémination plus grande des bacilles, soient plus souvent folliculaires.

Une relation paraît donc habituelle entre le nombre des bacilles et la forme histologique des lésions ; il y a cependant deux exceptions :

a) Dans la tuberculose miliaire de primo-infection, malgré des caséifications souvent très étendues, il est parfois fort difficile, et c'est là l'opinion de Letulle et Halbron, de trouver des bacilles. S'agit-il alors d'éléments filtrables du virus tuberculeux, comme le suppose Letulle, comme le croient probable M. Paisseau et, avec lui, d'autres auteurs ? Ceci reste à démontrer.

b) Dans une de nos observations (VII), qui est celle d'une granulie de primo-infection pourtant, chez un nourrisson, nous avons trouvé des bacilles acido-résistants en nombre considérable, même dans les lésions folliculaires.

Les deux éventualités ci-dessus ne représentent que les degrés extrêmes d'un fait évident : toutes choses égales d'ailleurs, le nombre des bacilles varie considérablement d'un cas à l'autre. Est-ce à dire que le virus tuberculeux puisse engendrer des lésions miliaires caséeuses sous d'autres formes que le bâtonnet acido-résistant ? A défaut de preuves rigoureuses à ce point de vue, bornons-nous à constater qu'il est impossible d'établir de rapport absolument constant entre la structure histologique des foyers miliaires et le nombre des bacilles que l'on trouve dans chacun d'eux.

3° Ceci pourrait d'ailleurs être expliqué par la *variation individuelle des réactions générales et locales* de l'organisme infecté, par le « terrain », ce mot résumant l'incertitude dans laquelle nous sommes des causes exactes de cette variation.

L'influence du terrain est indéniable. A lésions égales, certains malades meurent plus vite que d'autres ou font des accidents différents ; on trouve surtout la traduction de cette influence dans l'organisation plus ou moins rapide, suivant les cas, des foyers miliaires, qui est la traduction d'une tendance plus ou moins grande à la guérison.

Envisager les facteurs qui interviennent dans ces réactions individuelles de défense, c'est aborder le problème de « l'immunité » dans la tuberculose. Nous nous défendons de vouloir, à cet égard, faire autre chose que rapprocher des faits anatomo-cliniques et expérimentaux, entre lesquels il ne faut pas se hâter d'établir des relations de causalité. Certaines coïncidences frappantes permettent cependant de préciser quelques données du problème.

L'on pourrait s'étonner que les descriptions histologiques actuelles de la tuberculose miliaire diffèrent quelque peu des anciennes descriptions. Il a semblé à certains auteurs que la « granulie » augmentait de fréquence. D'autre part, elle revêt beaucoup plus souvent aujourd'hui le type exsudatif que le type folliculaire, et ceci explique peut-être qu'elle se présente histologiquement sous un aspect différent de celui qu'elle avait autrefois. MM. Huebschmann et Arnold, qui ont noté ce fait, suggèrent l'hypothèse que les variations de terrain, sous les influences exercées par la thérapeutique et la prophylaxie modernes, interviennent dans son déterminisme. Ce n'est là qu'une hypothèse.

Ces mêmes auteurs ont remarqué que la tuberculose miliaire revêt une forme exsudative lorsque la dissémination survient chez des sujets qui ne présentent que des lésions tuberculeuses enkystées ou guéries et,

inversement, qu'un foyer de tuberculose chronique en progression donne « à l'organisme l'occasion de s'entraîner au combat (DE MEYENBURG) et favorise l'organisation du nodule. Cette opinion est celle de WETTLAUFER, de AIDELSBURGER. Elle a pour corollaire la proposition suivante que n'ont pas manqué d'établir HUEBSCHMANN et ARNOLD, après de nombreux auteurs : une tuberculose viscérale un peu importante exclut une tuberculose granulique. Dans aucun des trente-cinq cas qu'ont rapportés MM. HUEBSCHMANN et ARNOLD n'existait de foyer tuberculeux viscéral assez grave pour être « en soi, une cause de mort, ou même un danger pour l'organisme » (CARDIS). LIGNAC confirme cette opinion, qui semble dériver directement des idées de RANKE sur l'évolution de la tuberculose.

Ces rapprochements faits par HUEBSCHMANN et ARNOLD sont, nous semble-t-il, du plus haut intérêt. Dans l'immense majorité de nos observations, la maladie a duré plus longtemps chez les sujets porteurs d'un foyer tuberculeux en évolution ; à durée égale des manifestations morbides, les foyers miliaires présentent beaucoup plus fréquemment chez eux la structure folliculaire.

Il est, à cette loi générale, des exceptions qu'a soulignées M. DE MEYENBURG ; DEELMANN a rapporté l'observation d'une « granulie » survenue au cours d'une tuberculose généralisée chronique. Chez un de nos malades (obs. VI) atteint de tuberculose pulmonaire chronique, nous n'avons trouvé, à l'autopsie, que des lésions exsudatives après une durée d'évolution que l'on peut évaluer à un mois ; nous avons vu une asphyxie tuberculeuse aiguë, avec lésions exsudatives, survenir chez un phtisique (obs. IV). Ces derniers faits permettent de ne pas considérer les constatations de HUEBSCHMANN et ARNOLD comme une règle absolue. Et, à notre avis, bien des faits cliniques viennent s'opposer à l'idée qu'un foyer tuberculeux évolutif exclut la possibilité d'une dissémination granulique.

Certains auteurs pensent des *maladies associées* à la granulie que, — abstraction faite de leur rôle déclenchant que nous avons vu à propos de la clinique, — elles jouent un rôle aggravant en diminuant les « forces vives de l'organisme » et en empêchant l'organisation folliculaire des foyers miliaires de se produire. MM. HUEBSCHMANN et ARNOLD ont vu celle-ci retardée dans un cas de granulie associée à un avortement et dans un cas compliqué de syphilis. M. DE MEYENBURG a observé des formes exsudatives chez deux malades atteints de septicémie d'origine traumatique et dans un cas où coexistait une néphrite. L'association de lésions hépatiques graves (qui semblent jouer un rôle si important dans la tuberculose miliaire, autant comme cause favorisante que comme cause de mort) a bien pu intervenir dans l'une de nos observations (VI) pour retarder l'organisation conjonctive des foyers. La coqueluche a pu jouer le même rôle dans une autre observation (III).

Sur ces faits, il n'est pas possible de conclure de façon formelle : nous avons vu évoluer, il y a quelques années, une fièvre typhoïde et une granulie sans que cette association semblât modifier l'évolution histologique des nodules miliaires, qui étaient dans ce cas tous du type folliculaire.

L'association de la granulie avec les affections associées, dites anergisantes, nous amène à envisager très rapidement les *rapports de la granulie avec l'allergie tuberculinique*. Ils ont été discutés dans de très nombreux travaux qui concluent de façon variable.

Il est indéniable que la granulie puisse survenir aussi bien peu après la primo-infection, ou chez le vieillard, que chez des sujets en état d'allergie manifeste.

Cependant Korteweg et Lœffler pensent, avec la plupart des auteurs de langue allemande, que la tuberculose miliaire suppose un état préalable d'allergie ; il ne peut se produire auparavant qu'un *Primär-Komplex ;* ceci contribuerait à expliquer la période « d'incubation » qui s'écoule chez les animaux d'expérience entre l'inoculation intraveineuse de bacilles et la formation des foyers miliaires. Korteweg et Lœffler ont montré que, chez des cobayes tuberculisés antérieurement, il faut une grosse quantité de bacilles pour provoquer la tuberculose miliaire, une émulsion microbienne très diluée n'entraînant qu'une bacillémie sans formation de tubercules.

L'opinion de Korteweg et Lœffler ne permet guère de comprendre la survenue des « granulies » au cours des maladies anergisantes. La physionomie clinique de la maladie, la structure histologique des nodules miliaires varie-t-elle suivant que la granulie survient peu après l'infection primaire ou longtemps après, suivant le degré de l'allergie ? Nous ne pouvons envisager ici toutes les données du problème précisées par Huebschmann et Arnold, Schürmann, Lubarsch, Ribadeau-Dumas, etc..., mais nous nous bornerons à rappeler quelques faits personnels : Dans un cas de granulie chez un nourrisson (obs. VII), nous avons trouvé de très nombreux bacilles, même dans les lésions folliculaires. Ils sont beaucoup moins nombreux dans les nodules miliaires de l'observation XIV, qui revêtent tous la forme exsudative et sont noyés dans une splénisation diffuse. On peut se demander si ces lésions congestives périnodulaires génératrices d'asphyxie ne réalisent pas ce que MM. Bezançon et Brunel de Serbonnes ont décrit sous le nom de « phénomène de Koch pulmonaire » et reproduit expérimentalement chez le cobaye primitivement en état d'allergie. Il est vrai, par ailleurs, que MM. Ribadeau-Dumas et J. Debray ont montré que les lésions congestives du poumon peuvent exister aussi bien dans des lésions de primo-infection, fait admis par Chon, Ranke, Schürmann, etc...

On ne saurait, devant tant de faits, parfois contradictoires, identifier

de façon certaine ce qui détermine l'évolution folliculaire des lésions miliaires, ou ce qui l'empêche.

Nos propres recherches ne peuvent, à ce sujet, rien nous apprendre qui sorte du domaine de l'incertitude. Nous avons pu nous demander, à propos d'une observation curieuse (XXV), si la compression du poumon gauche par un épanchement pleural n'avait pu intervenir dans le fait que, à l'autopsie, les nodules s'y sont tous révélés de structure folliculaire, alors qu'ils étaient exsudatifs de l'autre côté. Si cette hypothèse se confirmait, l'on pourrait trouver en elle la justification d'une thérapeutique active des « granulies ».

***

Comme le dit excellemment Cardis, le problème des granulies n'est plus histologique, mais uniquement pathogénique. Son origine est sous la dépendance de ces multiples facteurs encore mal connus, qui constituent le « terrain ». On peut s'en rendre compte dans les essais de reproduction expérimentale de la maladie. L'évolution des lésions miliaires du poumon dépend aussi de l'état de ce « terrain » propre à chaque individu. Tous les intermédiaires existent entre une immunité solide et durable et l'absence de cette immunité. « Ce qui explique, disent Letulle et Halbron, que la granulie présente de si nombreux types cliniques intermédiaires entre les formes aiguës et chroniques, les formes mortelles et curables », ce qui explique aussi, dirons-nous, qu'il y ait de si nombreux types histologiques réalisés.

Si nous nous plaçons sur le terrain histologique, nous ne pouvons qu'être impressionnés du fait que la structure des lésions est réglée par le comportement de ces éléments cellulaires identiques, sous des morphologies différentes, que nous appelons dans le poumon les *cellules alvéolaires*. S'il n'est pas prouvé qu'elles font partie de ce tout : le système réticulo-endothélial, nous ne pouvons nous empêcher de penser qu'elles présentent au moins avec lui des rapports étroits et une similitude fonctionnelle vraiment frappante.

Persuadés de ce fait, différents auteurs, comme Hironori Minami, Pagel, Wigaud et Heitz, Fried, ont cherché à préciser le rôle du système réticulo-endothélial d'Aschoff dans l'infection tuberculeuse.

S'il nous est permis de nous départir ici de la méthode purement objective que nous nous sommes assignée, nous émettrons l'espoir que l'étude histo-chimique approfondie des cellules alvéolaires, que l'expérimentation pourront un jour préciser davantage les interréactions des poisons du bacille de Koch et de ces éléments qui semblent régler la défense du parenchyme pulmonaire et de l'organisme tout entier, et les causes de leurs variations.

LÉGENDE DE LA PLANCHE VII

FIG. 1. — TUBERCULOSE MILIAIRE A FORME MIXTE.

(Hématoxyline érythrosine vert lumière). Gross. 40.

Granulie à forme typhoïde ayant duré un mois environ, chez un homme de cinquante ans (obs. VIII).

Un nodule exsudatif caséifié, un nodule folliculaire élémentaire, un nodule folliculaire complexe, un nodule fibreux en « pain à cacheter » sont ici juxtaposés dans un parenchyme pulmonaire congestionné. La coexistence de formes histologiques si différentes, dans un espace rarement aussi restreint d'ailleurs, représente bien la forme mixte de la granulie. Il est difficile d'admettre, devant un tel polymorphisme lésionnel, que chaque formation représente une étape de la maladie, une poussée granulique autonome, qu'elle ne traduit une inégale répartition des bacilles, que chaque forme histologique ne dépend pas du nombre des bacilles qui lui donne naissance.

FIG. 2. — PROCESSUS INTERSTITIEL AU STADE FIBREUX.

(Hématoxyline érythrosine vert lumière). Gross. 285.

Granulie aiguë suivie d'une rémission de quatre mois (obs. XVIII).

Epaississement considérable des cloisons interalvéolaires. Dislocation et bourgeonnement des capillaires. Apparition de nombreuses fibrilles collagènes disposées en réseau, dont les mailles circonscrivent des lacs vasculaires de diamètre très inégal.

Des cellules mononucléées, toutes semblables, forment un revêtement continu à certains des alvéoles adjacents. Elles sont aplaties, souvent séparées les unes des autres par de fines fibrilles collagènes, et non cuboïdes, comme elles le deviennent lorsque surviennent des remaniements inflammatoires.

FIG. 3. — ALVÉOLITE MACROPHAGIQUE EXPÉRIMENTALE.

(Hématéine éosine orange faible). Gross. 650.

Aspect des alvéoles pumonaires chez un chien ayant subi une injection intraveineuse d'encre de Chine et une injection intratrachéale de carmin lithiné (chien 16).

Cloisons interalvéolaires congestionnées. Dans les cavités alvéolaires se voient, outre quelques leucocytes polynucléaires, dont quelques-uns contiennent des grains de colorant, de volumineux histiocytes bourrés de carmin et aussi de grains d'encre de Chine.

FIG. 4. — LE STADE INITIAL DE L'ALVÉOLITE TUBERCULEUSE.

(Ziehl-Neelsen). Gross. 520.

Tuberculose miliaire généralisée à forme typhoïde (obs. VIII).

Cavités alvéolaires encore à peu près vides. Des corps bacillaires sont inclus dans la paroi ; ailleurs, les histiocytes qui ont phagocyté les bacilles deviennent arrondis et volumineux, puis se détachent de la paroi et émigrent dans l'alvéole. Tous les bacilles sont intracellulaires.

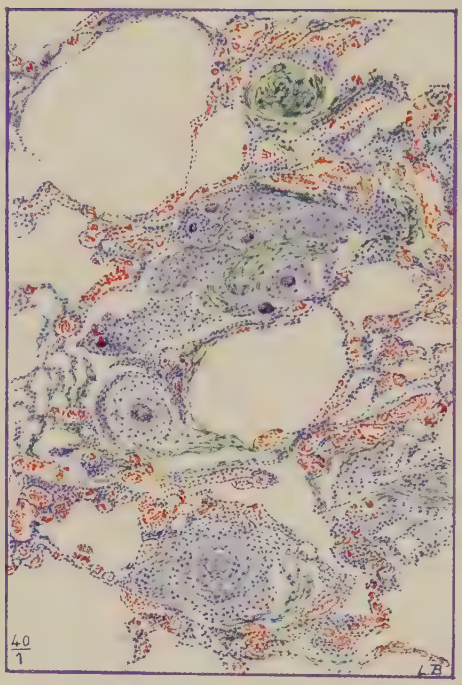
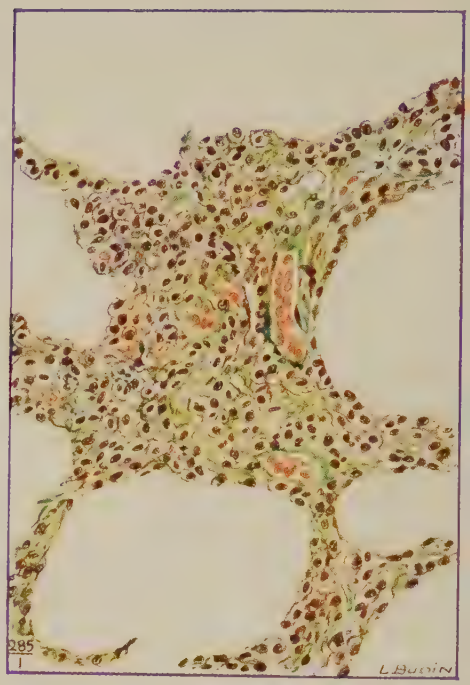


Fig. 1



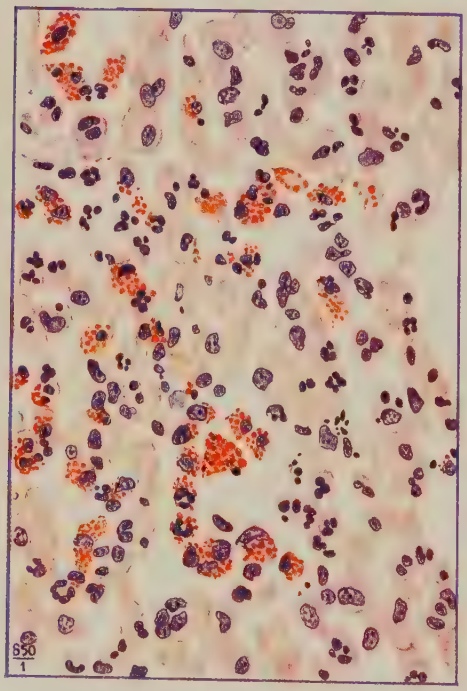
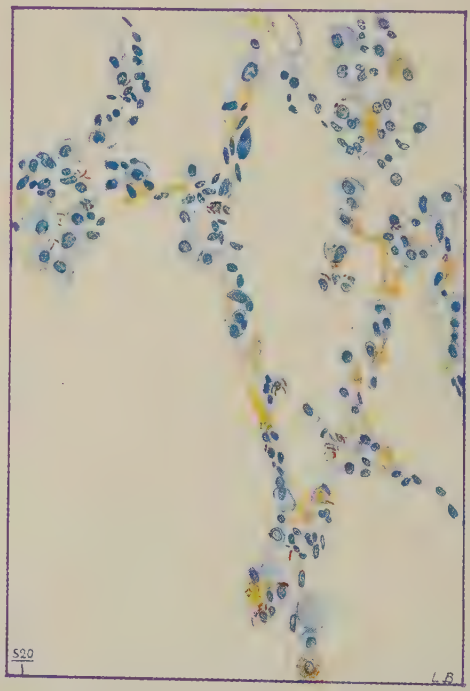


Fig. 3



DOCUMENTATION ANATOMO-CLINIQUE

Parmi tous les faits cliniques et anatomiques que nous possédons, et dans lesquels nous avons puisé notre documentation, il est vingt-cinq observations qui ont servi véritablement de base à notre étude ; il nous a semblé utile de les rapporter en entier, malgré la similitude que présentent certaines d'entre elles, pour appuyer ce que nous voulons démontrer. Elles nous semblent aussi suffisamment nombreuses pour atteindre ce but ; tous les faits que nous avons observés par ailleurs concordent pleinement avec ceux qui ressortent de ces vingt-cinq observations.

OBSERVATION I

(Inédite. — Recueillie dans le service de M. le professeur Teissier.)

Syndrome typhoïde. — Epanchement pleural séro-fibrineux abondant. — Evolution de cinq semaines environ; scarlatine intercurrente. — Anatomiquement : nodules non folliculaires; splénisation diffuse du parenchyme.

B... (Robert), âgé de vingt-cinq ans, officier de l'Armée du Salut, a toujours été bien portant jusqu'au début de mai 1926. A ce moment, survient chez lui un abcès dentaire suivi d'ostéite du maxillaire ; il entre le 10 mai dans le service de M. le professeur Sebileau pour y être opéré ; il est fatigué et fébricitant. Après l'intervention, qui est faite sous anesthésie générale, aucune amélioration ne survient ; la fatigue persiste ; un point de côté à la base droite apparaît. Le malade est passé dans un service de médecine de l'hôpital Lariboisière, où l'on constate l'existence d'une pleurésie droite. La température atteint 39°.

Le 31 mai, il est dirigé sur l'hôpital Claude-Bernard. Il présente, en effet, un exanthème scarlatineux et une angine avec fausses membranes grisâtres bilatérales, reposant sur des ulcérations superficielles, tranchant sur le fond rouge vif de la muqueuse pharyngée; sa langue est saburrale au centre, rouge et dépapillée sur les bords.

Il est un peu prostré. Ses pommettes sont rouges, ses yeux excavés ; il se plaint un peu de la tête ; il prononce par moments quelques paroles incohérentes et s'en rend compte aussitôt après ; son euphorie forme un contraste frappant avec cet aspect.

Sa température atteint 39°5 ; son pouls est mou et rapide (140) ; ses urines sont rares et contiennent des traces d'albumine. Il a un peu de diarrhée depuis trois jours. Il est légèrement dyspnéique; ses mouvements respiratoires sont rapides (42) et un peu pénibles. Il crache abondamment : l'expectoration est séro-gommeuse. L'examen du thorax révèle à droite un épanchement pleural dont la matité a sa limite supérieure à l'épine de l'omoplate; à gauche, quelques râles secs disséminés et une respiration rude et grave.

L'examen de l'abdomen ne montre ni météorisme, ni gargouillement de la fosse iliaque, ni taches rosées.

La rate est volumineuse (11 × 20).

La tension artérielle est de 12-7 (Gallavardin).

L'examen des autres appareils ne révèle pas de signes pathologiques.

En raison de la dyspnée, que ne suffit pas à expliquer l'épanchement dont l'abondance est moyenne, on fait une ponction évacuatrice de la plèvre (800 cc.) ; cet exsudat se montre riche en fibrine, riche en albumine, riche en hématies, à formule mixte (lymphocytes et polynucléaires).

Un examen bactériologique de l'expectoration n'y décèle pas de bacilles tuberculeux.

Un examen de sang permet de compter 3.800.000 hématies et seulement 2000 leucocytes. Une hémoculture est pratiquée; elle restera stérile.

Dans les jours qui suivent, la température se maintient en plateau entre 39° et 40°, avec des rémissions matutinales de deux à trois dixièmes de degré. Le 5 juin, la dyspnée qui a été légèrement calmée par la ponction évacuatrice du

1er juin, apparaît à nouveau, intense, accompagnée d'angoisse et de cyanose. L'épanchement pleural se révèle très abondant. Une nouvelle thoracentèse permet d'évacuer 2.700 centimètres cubes de liquide citrin; on fait suivre cette ponction d'une injection intrapleurale de 500 centimètres cubes d'air.

Le 10 juin, l'abdomen est météorisé ; un peu de matité est perçue dans les flancs. Le foie est volumineux. Les membres inférieurs présentent un œdème mou, symétrique, indolore, remontant jusqu'aux genoux. L'exanthème et l'angine ont complètement disparu. Une nouvelle recherche des bacilles de Koch dans les crachats reste négative.

Le 14 juin, le malade, jusque-là lucide, en état d'euphorie remarquable, est prostré; il répond peu ou mal aux questions, qu'il faut répéter plusieurs fois pour qu'elles soient comprises. La langue, toujours saburrale, est trémulente; les membres supérieurs sont agités de soubresauts.

L'auscultation permet d'entendre des râles humides disséminés à gauche ; à droite, outre les signes hydro-aériques pleuraux, on perçoit à l'inspiration des éclatements bulleux, à timbre métallique. Un demi-coma apparaît, avec incontinence des sphincters, sans qu'il existe la moindre contracture, la moindre modification des réflexes. La mort survient le 17 juin.

Le début clinique de la maladie remontait à cinq semaines au plus auparavant.

L'autopsie est faite vingt-quatre heures après la mort.

Tous les viscères (foie, rate, reins, encéphale) sont parsemés de nodules miliaires extrêmement fins, dont l'examen histologique n'a pu malheureusement être fait.

Le poumon gauche est rouge, volumineux, lourd. De la tranche de section s'écoule une grande quantité de sang et de sérosité.

Le poumon droit est atélectasié en quasi-totalité; le lobe supérieur est cependant, comme le poumon gauche, très congestionné. La plèvre est, à droite, tapissée par des pseudo-membranes fragiles qui recouvrent de très nombreuses granulations. A la partie supérieure du lobe inférieur droit, contre la scissure, qui est partiellement symphysée, se voit un foyer ulcéro-caséeux, formé de deux ou trois tubercules, dont l'un, en rapport avec une bronche, a subi la nécrose de liquéfaction et s'est évacué dans une bronche cartilagineuse voisine.

Les deux poumons, et surtout le gauche, sont criblés de nodules miliaires, à peu près exactement arrondis, mais d'une coloration homogène blanc jaunâtre : ils sont plus volumineux que les granulations rencontrées dans les différents viscères.

Les nodules miliaires réalisent *histologiquement* des îlots d'alvéolite ou de bronchio-alvéolite tuberculeuse typique, centrés par une large masse caséeuse arrondie à partir de laquelle, en allant vers la périphérie, on peut suivre à rebours toute l'évolution du processus d'alvéolite, qui est bien ici la lésion élémentaire.

Ces foyers exsudatifs englobent, sans aucune règle apparente, des vaisseaux, des bronches rapidement nécrosés et oblitérés. Les artères résistent plus longtemps ; en pleine caséification, nous avons pu voir l'une d'elles, pourvue encore de toute son armature élastique, et bourrée de globules rouges libres.

Le parenchyme pulmonaire qui sépare les îlots caséifiés est en totalité splénisé. Nulle part on ne peut retrouver d'alvéole sain. La congestion intense des capillaires, l'oblitération de la lumière des vésicules pulmonaires par de la fibrine, de l'œdème, des grandes cellules éosinophiles,

dont quelques-unes sont chargées de pigment ocre, et des polynucléaires qui sont très nombreux dans certains alvéoles ou dans certains canaux alvéolaires, sont ici particulièrement marquées. Les bronchioles acineuses sont méconnaissables, elles participent au processus « exsudatif » général. Les bronches sus-lobulaires, à plus forte raison les bronches cartilagineuses, sont fort peu altérées.

La disposition des bacilles dans toutes ces lésions est telle que nous l'avons le plus souvent rencontrée: très nombreux bacilles dans la zone de caséification incomplète des nodules, où se voient encore des débris nucléaires; quelques bacilles intracellulaires dans les alvéoles situés à la périphérie des tubercules ; quelques bacilles aussi, çà et là, à distance des masses caséifiées, aux points surtout où se trouvent des amas de leucocytes polynucléaires.

Tous les nodules tuberculeux se sont révélés ici des nodules du type exsudatif. Mais la durée approximative de la maladie, que nous avons indiquée, n'est probablement pas celle de la granulie elle-même. Le début réel de celle-ci a été impossible à préciser.

OBSERVATION II

(Inédite. — Documentation clinique puisée dans le service de mon maître, M. le professeur Teissier, et due à la bienveillante sollicitude de M. le docteur Reilly.)

Tuberculose miliaire généralisée survenue dans le décours d'une rougeole. — Evolution en trois semaines. — Syndrome pulmonaire catarrhal. — Anatomiquement: nodules exsudatifs et folliculaires. — Processus interstitiel.

La jeune S... (Louise), âgée de deux ans, sur les antécédents de qui on ne possède aucun renseignement, entre le 27 mars 1922 à l'hôpital Claude-Bernard avec un érythème morbilleux typique généralisé; mais l'énanthème revêt une intensité particulière; on voit encore, à la face interne des joues, quelques taches de Köplik; la diarrhée est fétide et abondante. La température est à 40°.

Les symptômes respiratoires frappent d'emblée par leur intensité. La toux est quinteuse et fréquente, les mouvements respiratoires sont très rapides (60 à la minute) et pénibles; les ailes du nez battent; il y a un léger tirage épigastrique et sus-sternal. Mais l'auscultation du thorax ne révèle que quelques râles secs disséminés et un timbre rude et grave de la respiration du haut en bas de la poitrine.

Cependant, la température tombe dès le lendemain à 37°6 ; elle remonte bientôt, pour atteindre 40° le 2 avril; elle se maintiendra à ce chiffre, dès lors, jusqu'à la fin, avec des rémissions matutinales d'un demi-degré environ. Les symptômes pulmonaires, qui se sont légèrement atténués avec la sédation de la fièvre, s'exagèrent avec la reprise de celle-ci. Le 3 avril, l'examen thoracique révèle des signes en foyers nets à la base droite et des râles humides

disséminés à gauche. Le diagnostic de broncho-pneumonie morbilleuse aiguë semble évident.

Dans les jours qui suivent, le foyer de la base droite semble avoir disparu, et c'est des deux côtés que s'entendent des râles humides nombreux, et des râles de bronchite, véritable bruit de tempête. L'état général devient bien vite très mauvais : l'enfant est pâle, d'une pâleur livide; elle est adynamique; ses yeux sont mis-clos; sa voix est faible; la peau est tantôt sèche, tantôt couverte de sueurs; le pouls est rapide et mou; la tension basse. Dans cette « broncho-pneumonie morbilleuse », toute thérapeutique, révulsive, tonicardiaque, antiseptique, sérique, vaccinale semble absolument impuissante. L'idée d'une dissémination miliaire nait de ce fait; aucun signe clinique ne peut donner la moindre confirmation de cette hypothèse.

Des escharres apparaissent aux régions sacrée et occipitale. La mort arrive le 19 avril. Les signes d'auscultation pulmonaire sont jusqu'au bout restés diffus et intenses. Il n'y a pas eu de manifestations méningées.

L'autopsie permet de constater une dissémination miliaire généralisée à tous les viscères, aux méninges, à l'encéphale.

Parmi les nombreuses granulations qui criblent le parenchyme pulmonaire peut se voir, en plein lobe inférieur droit, un foyer caséeux nettement arrondi, isolé, qui semble le foyer primaire, d'autant plus qu'il existe une adénopathie médiastine « similaire ».

L'*examen histologique* montre que tous les nodules pulmonaires sont des îlots d'alvéolite. Mais ils n'ont pas tous la même structure. Les uns, volumineux, présentent à leur périphérie une organisation folliculaire des plus nettes, telle que nous l'avons si souvent observée; la masse caséeuse centrale est cependant encore pourvue à sa périphérie d'un réseau de fibrine dense. Autour, lésions alvéolaires plus ou moins marquées; quelques-unes aboutissent à la caséification.

D'autres « granulations » — l'immense majorité d'entre elles — ne présentent pas d'organisation folliculaire. Elles sont grossièrement arrondies, mais la limite des lésions alvéolaires leur donne cependant un contour festonné. Tous les stades de la nécrose caséeuse sont observés de la périphérie jusqu'au centre. Elle ne paraît pas cependant l'aboutissant fatal de toute alvéolite tuberculeuse : en certains points, nous avons pu voir les éléments cellulaires inclus dans la vésicule respiratoire subir la nécrose fibrinoïde, d'affinités tinctoriales, après mordançage à l'acide picrique, très différentes de celles de la nécrose caséeuse.

C'est à peine si l'on peut observer, dans certains nodules ainsi constitués, disposés dans les cloisons alvéolaires ou à la périphérie de la masse caséeuse, quelques fibres collagènes, des « cellules en palissade » et des éléments lymphoïdes en petit nombre, témoins d'un début d'organisation.

Dans d'autres, au contraire, les fibrilles collagènes, organisées en faisceaux, sont beaucoup plus abondantes. Elles sont intimement unies à la fibrine, à la périphérie de la masse caséeuse; disposées circulairement dans le nodule, elles envoient parfois des prolongements vers son centre, qui tendent à lobuler la masse caséeuse. Elles envahissent souvent les cloisons interalvéolaires conservées et les cavités elles-mêmes.

Des bronchioles, sus-lobulaires ou intralobulaires, sont souvent englobées par les tubercules ou en contact immédiat avec eux; leur paroi subit alors l'alté-

ration habituelle; si leur épithélium persiste en partie, c'est toujours sur le segment pariétal le plus proche de l'artériole satellite. Des vaisseaux participent aussi souvent au processus de nécrose caséeuse; ils sont alors rapidement thrombosés.

Le parenchyme pulmonaire est, dans l'ensemble, relativement sain. Relativement, car les zones de congestion intense avec hémorragies intra-alvéolaires, les îlots très petits d'alvéolite « catarrhale » ou diapédétique à polynucléaires (lésion très jeune dans laquelle on retrouve de nombreux bacilles de Koch) ne manquent pas. En outre, l'épaississement de la trame pulmonaire, sa congestion, son infiltration par des grandes cellules rondes, des leucocytes, voire des fibroblastes, est visible au voisinage de la plèvre.

L'étude histologique du foie, de la rate, des reins, montre de très nombreux follicules ou amas plurifolliculaires, disséminés. Dans le foie se voient aussi de volumineux tubercules, à la périphérie desquels se reconnaît l'organisation épithélio-giganti-cellulaire typique. Il nous a été impossible d'y trouver des bacilles de Koch.

Les nodules encéphalo-pie-mériens, tous centrés par une ou deux artérioles rapidement thrombosées, sont constituées presque uniquement par une masse fibrino-caséeuse, entourée d'un infiltrat de leucocytes et de macrophages et d'une congestion intense des capillaires encéphaliques. Ils sont riches en bacilles de Koch.

OBSERVATION III

(Inédite. — Recueillie dans le service de M. le professeur Teissier.)

Tuberculose miliaire généralisée ayant débuté au cours d'une coqueluche. — Syndrome pulmonaire catarrhal. — Pneumothorax suffocant terminal. Anatomiquement : nodules exsudatifs en parenchyme à peu près sain.

L'enfant L... (Edmond), âgé de six mois, entre à l'hôpital Claude-Bernard le 5 mai 1922. Il présente des quintes de coqueluche caractéristiques, suivies d'une abondante expectoration.

Son état général est satisfaisant. L'auscultation permet d'entendre des râles de bronchite dans toute la moitié inférieure du poumon gauche. La température ne dépasse pas 38°.

On apprend que cet enfant est né à terme, que sa coqueluche a commencé il y a une quinzaine de jours. Son père est tuberculeux.

Le 11 mars, la température monte jusqu'à 40°. Un petit foyer de râles sous-crépitants est perçu jusqu'à la base gauche; il est éphémère : il a disparu le 13 mars. Ce jour-là, l'abdomen est ballonné. Le foie est gros, déborde de deux travers de doigt le rebord costal ; sa palpation détermine des cris. Il n'y a pas d'ascite.

Pendant les jours suivants, la température reste entre 39° et 40° ; le petit malade est abattu, pâle, les lèvres et les paupières sont légèrement cyanosées; les ailes du nez sont battantes, les mouvements respiratoires très rapides. La poitrine, le 20 mars, est envahie de râles secs et humides qui se condensent à droite pour former un véritable foyer où s'entend également un souffle.

Les quintes de coqueluche se reproduisent sept à huit fois par jour. L'examen

bactériologique de l'expectoration y révèle des pneumocoques en grande quantité, mais pas de bacilles tuberculeux.

Une cuti-réaction tuberculinique, faite le 23 mars, se montre négative.

Le 29 mars survient une otite suppurée moyenne gauche.

Le 8 avril, la dyspnée est plus intense; après les quintes se produisent de véritables accès de suffocation qui ne durent que quelques minutes.

Le 9 avril, à 6 heures, survient brusquement une dyspnée extrême, avec cyanose et refroidissement des extrémités, pouls filant. La base droite est tympanique et silencieuse; on fait une ponction pleurale. le piston de la seringue est repoussé par l'air épanché dans la plèvre. L'aiguille est laissée en place. L'amélioration qui s'ensuit ne dure pas longtemps : l'enfant meurt dans la matinée.

Un mois s'est écoulé depuis le début clinique de la maladie.

Autopsie vingt-quatre heures après la mort.

La ponction de la plèvre droite, sous une nappe d'eau, permet de constater qu'elle contient de l'air sous pression.

Les deux poumons sont libres d'adhérences. Tous deux sont parsemés de granulations tuberculeuses très fines, aussi bien aux lobes supérieurs qu'aux lobes inférieurs. Au lobe supérieur droit se voit un nodule à peine plus volumineux que les autres, dont le centre, examiné à la loupe, présente un petit orifice qui s'ouvre dans la cavité pleurale. Les deux poumons sont infiltrés de sérosité sanglante. Le lobe inférieur gauche présente une consistance un peu ferme ; il est splénisé, lourd, rouge vif.

Au hile se voient des ganglions du volume d'une noisette, inter et prétrachéo-bronchiques, à centre caséeux homogène cru. La cavité péritonéale ne contient pas d'ascite. On ne voit pas de granulation à la surface de la séreuse.

Parmi les nombreux ganglions qu'on trouve dans le mésentère, quelques-uns sont caséifiés.

Les reins, le foie, lequel est très volumineux, muscade, la *rate,* sont parsemés de nombreuses granulations. Les centres nerveux sont macroscopiquement normaux.

Histologiquement, tous les nodules pulmonaires apparaissent comme de très petits îlots d'alvéolite, au milieu desquels la trame alvéolaire est parfaitement visible sans que la coloration des fibres élastiques soit nécessaire ; ils n'ont, bien entendu, aucune organisation folliculaire. Certains d'entre eux, mais non pas tous, présentent en leur centre une petite zone de nécrose caséeuse ; celle-ci est toujours extrêmement limitée à un ou deux alvéoles ; si elle mutile les cloisons interalvéolaires, elle ne frappe pas les fibres élastiques, qu'on peut encore y mettre en évidence.

Dans ces îlots d'alvéolite se manifeste déjà parfois un début d'organisation fibreuse. Quelques fibrilles collagènes très grêles peuvent y être mises en évidence par les colorations électives ; elles sont noyées dans le réseau de fibrine, toujours dense, qui s'observe dans de tels nodules.

Au poumon droit, les granulations siègent dans un parenchyme très atélectasié ; les cavités alvéolaires sont rétrécies, à peine visibles par places, tapissées même dans ces cas par un épithélium cubique, cependant que les cloisons interalvéolaires sont le siège de congestion, mais non point de cette infiltration que nous avons constatée maintes fois dans d'autres cas.

Au poumon gauche, au contraire, la dentelle pulmonaire est quasi normale ; les granulations y semblent véritablement suspendues. Cependant, les vais-

seaux et les capillaires sont extrêmement congestionnés en leur voisinage, et en maints endroits le processus interstitiel interalvéolaire est particulièrement développé.

Au centre de beaucoup de nodules miliaires, deux ou trois bacilles de Koch sont visibles. D'autres n'en renferment pas ; ce sont ceux qui présentent un début d'organisation fibreuse.

Tel est, dans l'ensemble, l'aspect histologique des lésions pulmonaires dans ce cas. Mais d'autres points méritent d'être signalés.

1° Il existe de volumineux tubercules bronchio-pneumoniques à large centre caséeux, à la périphérie desquels on peut trouver de très nombreux bacilles; ils sont entourés d'une large zone de splénisation pulmonaire.

2° Nous avons pu trouver dans l'adventice très développée d'une bronche cartilagineuse un follicule tuberculeux élémentaire, pourvu d'un riche réseau épithélioïde et d'une cellule géante, entouré de lymphocytes. Les alvéoles situés à son voisinage sont rigoureusement intacts. Il semble l'expression la plus nette de la lésion « interstitielle » folliculaire, et folliculaire d'emblée. Nous n'avons pu y mettre en évidence de bacilles tuberculeux.

Les bronches présentent des lésions qui nous semblent un peu particulières à ce cas. Si les bronchioles acineuses et les bronchioles de transition ne sont atteintes qu'autant qu'elles sont en contact avec les nodules tuberculeux, les bronches sus-lobulaires sont considérablement altérées. Leur épithélium a presque complètement disparu. Dans d'autres cas, le revêtement épithélial persiste, mais son aspect est profondément modifié, en voie de métaplasie malpighienne. Les glandes sont enserrées dans un tissu conjonctif dense. La musculature bronchique et l'armature élastique de la paroi sont mutilées, fragmentées, par la prolifération du tissu conjonctif adventitiel, dense, très développé, troué de très nombreux vaisseaux congestionnés, infiltré de leucocytes.

Quant à la lumière du conduit aérien, elle est le plus souvent comblée par des amas de cellules desquamées, de fibroblastes. de polynucléaires, d'hématies, plus ou moins confondus dans un processus de nécrose commune ; parfois un réseau de fibrine assez dense englobe tous ces éléments, qui forment un véritable moule intrabronchique.

Les artères situées au voisinage des bronches ainsi altérées sont intactes ; leur adventice conjonctive participe au processus inflammatoire pour autant qu'elle est commune avec celle du conduit aérien.

Ces lésions des grosses bronches ne sont-elles pas davantage sous la dépendance de la coqueluche que dues à l'infection tuberculeuse ?

Dans le foie, la rate, les ganglions trachéo-bronchiques, les nodules « granuliques » sont tous folliculaires. Leur centre est parfois caséifié. Certaines formations très petites sont constituées par un seul follicule tuberculeux, à centre épithélio-giganti-cellulaire non caséifié. Ce n'est que dans les tubercules les plus volumineux, caséifiés, que nous avons pu voir un ou deux bacilles de Koch. Ailleurs, il ne s'en trouve point, mais de fines granulations acido-résistantes.

OBSERVATION IV

(*Publiée avec M. Bezançon.* — Voir *Ann. d'Anat. pathol.*, novembre 1929.)

Asphyxie tuberculeuse aiguë. — Lésions mixtes.

Un jeune homme de dix-neuf ans, tailleur de pierre, entre à la clinique médicale de l'hôpital Saint-Antoine le 13 décembre 1928. Depuis trois mois, il a perdu ses forces, il est fatigué, il a maigri de 3 kilos. Dans les premiers jours de décembre, il est obligé de cesser son travail.

Jusqu'en 1925, toujours bien portant, notre malade était sujet cependant à des angines fréquentes ; depuis trois ou quatre ans il toussait tous les hivers, mais ces « rhumes » n'étaient pas suffisamment alarmants ni pénibles pour nécessiter une consultation médicale.

L'infection tuberculeuse que nous allions trouver chez lui s'était déjà manifestée dans sa famille ; sa mère et une sœur étaient mortes phtisiques ; un oncle avec lequel il vivait est tuberculeux.

A son entrée à l'hôpital, D... (Louis) présente les signes d'une tuberculose évolutive au début.

Il est fébrile : sa température oscille entre 37° et 38°5; il a des sueurs nocturnes ; il tousse fréquemment et sa toux est parfois émétisante. Son expectoration est muco-purulente. Il faut une homogénéisation des crachats pour y trouver des bacilles tuberculeux. L'examen du thorax révèle des signes anormaux gauches : rudesse respiratoire et, dans la fosse sus-épineuse, une légère submatité et quelques rares craquements après la toux. A droite, auscultation normale.

Sur un cliché radiographique, on peut voir des lésions beaucoup plus considérables que ne permettaient de les prévoir l'histoire du malade et l'auscultation : obscurité diffuse aux sommets, quelques images finement nodulaires aux bases. En somme, poussée tuberculeuse indiscutable, mais légère, au point qu'on envisage pour le malade un envoi au sanatorium dès le retour de la température à la normale et après une mise en observation de quelque temps.

De fait, la température était retombée à 37°, 37°5, lorsque, le 22 décembre, tous les phénomènes s'aggravent. La courbe de température accuse des oscillations de 37°5 à 39°; l'état général décline, malgré le repos absolu. Mais les signes d'auscultation restent toujours aussi discrets : rudesse à gauche, pas d'adventices ; rien à droite.

Des accidents dramatiques éclatent le 2 janvier 1929 : après un repas, une dyspnée vive survient; la température monte en même temps jusqu'à 40°. La gêne respiratoire s'accroît progressivement ; elle ne cessera pas de grandir en intensité. Le malade est assis sur son lit, les mouvements respiratoires, bruyants, sont rapides et s'accompagnent de tirage. La cyanose apparaît, d'abord aux lèvres, aux pommettes, aux extrémités unguéales ; bientôt elle se généralise.

L'auscultation révèle surtout du silence respiratoire ; quelques râles fins sont perçus cependant sur toute l'étendue du poumon gauche.

Devant cette dyspnée croissante, on pense à la possibilité d'un pneumothorax suffocant et on ponctionne la plèvre gauche. Le manomètre de l'appareil à insufflation ne montre pas de pression positive : la plèvre ne contient pas d'air.

La suffocation, que rien ne calme, ni les tonicardiaques, ni l'oxygène, ni la morphine, s'accentue d'heure en heure. Le 6 janvier, la température, qui s'était effondrée à 37° pendant vingt-quatre heures, est remontée à 40°. Une véritable adynamie succède à l'angoisse des jours précédents. La peau, sur laquelle apparaissent des marbrures livides, se couvre de sueurs froides ; la mort survient le 9 janvier, une semaine après le début des phénomènes asphyxiques.

L'autopsie révèle que les deux cavités pleurales sont libres d'adhérences, ne contiennent pas d'épanchements ni liquides, ni gazeux. Les deux poumons sont prélevés pour examen complet. Il n'existe de granulations visibles ni sur les séreuses thoraciques et abdominales, ni dans le foie, ni dans la rate, ni dans les reins ; tous ces organes sont macroscopiquement normaux ; des fragments en sont prélevés, dont l'examen histologique révèlera plus tard l'intégrité. L'examen bactériologique n'en est pas fait.

Examen macroscopique des poumons. — Ils sont tous deux lourds, volumineux, tuméfiés; ils sont d'une coloration rouge vif sur laquelle tranchent, d'une part des mosaïques d'emphysème localisées à la partie supérieure du poumon droit, et des lésions finement nodulaires, grisâtres, faisant légèrement saillie sur la plèvre. Celles-ci sont rares à la surface des poumons, mais sont beaucoup plus nombreuses dans les scissures, qui sont libres d'adhérences. A la coupe, le parenchyme pulmonaire apparaît rouge vif; une grande quantité de sérosité sanglante s'écoule de sa surface de section ; il est criblé d'innombrables formations finement nodulaires, disséminées dans le parenchyme pulmonaire, sans aucune topographie apparente.

Parmi ces éléments, on peut dès l'abord distinguer deux formations nettement différentes.

Les unes, occupant la majeure partie du lobe supérieur gauche, sont assez volumineuses : elles atteignent la taille d'un « grain de chènevis » ; tout ou partie de chaque élément est jaunâtre, nettement caséeux. Leur forme n'est pas exactement arrondie : çà et là, les nodules prennent l'aspect de feuilles de trèfle ; il s'agit, en somme, de « tubercules miliaires » caractéristiques. Certains d'entre eux présentent en leur centre une petite bronchiole. Ils sont disposés en groupe autour des bronches et l'aspect du parenchyme pulmonaire qui sépare « ces corps isolés » vient encore donner, si possible, confirmation des caractères « bronchio-pneumoniques » des lésions. De couleur grise dans l'ensemble, résistant au doigt, farci çà et là de petites nappes hémorragiques, le parenchyme est nettement infiltré.

Cet aspect bronchio-pneumonique caractéristique au lobe supérieur gauche se retrouve, bien qu'avec des caractères beaucoup moins évidents, au lobe supérieur droit. Ici encore, il s'agit à n'en pas douter de tubercules miliaires. Leur volume, « le petit point d'un blanc jaunâtre et opaque » qui les centre, leur contour un peu irrégulier, le prouvent surabondamment.

Mais, partout ailleurs, les éléments nodulaires répondent exactement à la description qu'a donnée Laennec des « granulations miliaires » : saillants, semi-transparents, isolés, arrondis, si petits qu'on les distingue à peine sous un éclairage favorable ; ils sont séparés les uns des autres par un parenchyme qui garde, au doigt qui le palpe, une consistance normale.

L'examen histologique porte sur de nombreux fragments prélevés en différents points des deux poumons, les plus disparates comme les plus semblables.

Deux sortes de lésions nodulaires existent dans ce cas, les unes répondant à la conception que l'on peut se faire du « tubercule miliaire bronchiopneumonique », les autres constituant des « granulations miliaires » caractéristiques.

a) Les premières sont localisées surtout au lobe supérieur gauche, où elles constituent presque le seul élément lésionnel. Leur constitution est à peu près la suivante :

Au voisinage d'une bronche ou d'un vaisseau se trouve un amas caséeux qui intéresse indiscutablement à la fois plusieurs alvéoles pulmonaires. Si le contour de la matière caséeuse est assez nettement arrondi, celui de la formation nodulaire elle-même est irrégulier, polycyclique ou festonné, limité par des cloisons interalvéolaires qui n'ont pas encore subi la dégénérescence caséeuse ; d'autres cloisons, on ne retrouve plus, vers le centre de la formation, que le squelette élastique.

Autour de tels nodules existe une intense réaction périfocale de splénisation. Les alvéoles présentent des lésions intenses. Mais leur contenu est différent suivant les points considérés. Ici, la cavité est remplie de leucocytes diapédésés, lymphocytes et polynucléaires ; là, de grosses cellules rondes, éléments détachés de la paroi alvéolaire, sont tassés les uns contre les autres. Le terme ultime de la majeure partie de ces processus d'alvéolite paraît être la caséification intra-alvéolaire, qui est des plus nettes en beaucoup de points et forme comme autant de nodules caséeux secondaires.

Dans de telles lésions, la méthode de Ziehl-Neelsen nous a permis de colorer de nombreux bacilles de Koch : dans le centre caséeux des formations, dans les alvéoles bourrés de cellules desquamées ; ici, les bacilles sont dans la paroi de l'alvéole, ou inclus dans un élément cellulaire ; ils y perdent alors très rapidement, sinon leur affinité tinctoriale, du moins leur alcoolo-acido-résistance, et apparaissant comme des bâtonnets épais, colorés par le bleu de méthylène.

b) Tout autres sont les corps isolés dans un parenchyme pulmonaire à peu près sain.

Leur centre est caséeux, mais, à la périphérie, existe une zone de cellules épithélioïdes, entourées d'une couronne lymphocytaire plus ou moins nette ; ils sont le plus souvent pourvus d'une ou plusieurs cellules géantes C'est, en somme, à l'opposé des lésions précédentes, l'image la plus typique du follicule tuberculeux giganti-cellulaire, de la lésion productive.

Autour de ces formations miliaires, les alvéoles sont la plupart du temps normaux ; les parois en sont congestionnées, mais leur cavité est libre de tout élément cellulaire.

Cependant, en différents points se produit une réaction du type catarrhal : on voit les cellules du revêtement devenir volumineuses, faire saillie sur la paroi, enfin tomber dans la lumière alvéolaire, arrondies, très volumineuses, acidophiles, pourvues d'un noyau souvent altéré.

Si l'on cherche à préciser le siège exact de telles lésions folliculaires, on constate, grâce surtout à la coloration du tissu élastique, que la grande majorité d'entre elles intéressent la cavité d'un ou de plusieurs alvéoles.

Certains amas folliculaires sont très petits, occupent seulement un ou deux alvéoles et, dans ce dernier cas parfois, on voit à leur périphérie de grosses cellules desquamées qui viennent signer la réaction exsudative.

Dans ces granulations intra-alvéolaires se retrouve une autre trace des phénomènes initiaux qui ont précédé leur constitution: la fibrine, qui apparaît sous forme d'un réseau plus ou moins net, mais presque constant; dans toutes on peut aussi trouver des fibrilles collagènes parfois très abondantes.

Ainsi isolées dans un parenchyme pulmonaire sain, nous avons pu voir en quelques points des lésions alvéolaires, circonscrites, très limitées, revêtant le type exsudatif le plus net; un ou deux alvéoles remplis de cellules rondes, entourés d'alvéoles absolument normaux.

Mais, à côté de ces lésions indiscutablement intra-alvéolaires, en existent d'autres, fort rares à vrai dire, morphologiquement semblables, constituées par des nodules productifs pourvus de cellules géantes, à centre caséeux, mais dans lesquels il a été impossible de retrouver trace élastique de cloisons alvéolaires. Bien plus, de tels follicules sont le plus souvent inclus dans la paroi d'un petit vaisseau, qu'ils altèrent profondément, dont on retrouve cependant la limitante élastique. Autour de ces lésions, qui paraissent nettement interstitielles, existe une réaction alvéolaire discrète, mais indiscutable, du type « catarrhal ».

Dans toutes ces « granulations » alvéolaires ou interstitielles, les bacilles de Koch se sont montrés avec une extrême rareté; ce n'est que dans quelques-unes d'entre elles que nous avons pu trouver un ou deux bacilles dans le caséum central ou au voisinage d'une cellule géante.

OBSERVATION V

(Inédite. — Les documents cliniques et anatomiques proviennent du service de M. le professeur Teissier.)

Tuberculose ulcéro-caséeuse évolutive. — Syndrome asphyxique et pharyngo-laryngé d'évolution suraiguë, survenu à l'occasion d'un érysipèle facial. Anatomiquement : lésions mixtes.

L... (Martial), âgé de quarante ans, expéditionnaire, a fait au mois de juillet 1926 une hémoptysie abondante. Seul pour subvenir aux besoins de trois enfants, il a repris son travail au bout de deux semaines, malgré les conseils de son médecin. Depuis, il est fatigué, il tousse et crache un peu le matin.

Le 7 octobre 1929 débute brusquement un érysipèle facial qui nécessite, le 9, l'admission à l'hôpital Claude-Bernard.

A ce moment, la plaque érysipélateuse est étendue à toute la face. La température est à 40°. Les urines sont rares et albumineuses. L'auscultation des poumons met en évidence des signes cavitaires au sommet gauche; aux deux bases, et surtout à la base droite, sont entendus des râles humides.

Le malade crache, et, dans son expectoration, faite de muco-pus et de particules blanchâtres, lourdes, on trouve de nombreux bacilles de Koch.

Dans la nuit du 10 au 11 octobre, survient une hémoptysie abondante.

Le 11 au matin, le malade éprouve une sensation de brûlure extrêmement pénible, avec dysphagie invincible ; l'aphonie est presque complète, la toux éteinte. L'examen de la gorge ne montre ni gonflement ni exsudat; la muqueuse est lisse, sèche, d'une rougeur diffuse; la palpation du cartilage thyroïde réveille des douleurs aiguës. Dans l'après-midi du même jour, l'hémoptysie se reproduit (un demi-crachoir de sang pur). Le soir, éclate une dyspnée vive, avec sensation d'angoisse et d'oppression.

L'auscultation pulmonaire, le 12, gênée par l'atteinte laryngée, par la dyspnée intense, faite rapidement en raison de l'hémoptysie récente, permet de percevoir cependant des râles fins disséminés.

La gorge présente la même rougeur diffuse que la veille : sur le voile peuvent se voir, se détachant nettement sur la coloration rouge vif, quelques petites granulations opalines, extrêmement fines. L'état du malade rend impossible un examen laryngé.

La plaque érysipélateuse est en décroissance. La tuméfaction et la rougeur ont presque disparu. Dans l'après-midi du 12 octobre, la dyspnée s'accroît.

Le lendemain, les mouvements respiratoires sont rapides (42 par minute); le malade, cyanosé, à demi assis dans son lit, le regard angoissé, ne se plaint pas : respirer est sa seule préoccupation.

Depuis trois jours, il n'a pu avaler la plus petite quantité de liquide; malgré les lavages de bouche répétés, malgré les injections sous-cutanées et les instillations intrarectales de sérum, sa peau est sèche, brûlante, sa langue est rôtie.

Le 14 octobre, une adynamie à peu près complète a succédé à l'angoisse de la veille. La mort survient dans la soirée.

La succession foudroyante de tous ces accidents, dont nulle thérapeutique n'a pu atténuer les manifestations symptomatiques si pénibles, n'a pas laissé de dérouter les conclusions diagnostiques que nous avons essayé d'en tirer. Successivement un croup, un œdème glottique, un catarrhe suffocant ont été envisagés chez ce malade. Ces hypothèses écartées les unes après les autres, il restait celle, dictée par la certitude d'une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse, d'une tuberculose miliaire. Elle fut soulevée. *L'autopsie* allait la confirmer pleinement.

Dès l'ouverture du cadavre, on constate des adhérences pleuro-pulmonaires denses aux sommets ; un peu de liquide citrin dans la grande cavité pleurale droite et une congestion intense des deux poumons, dont la coloration rouge fait mieux ressortir des lésions d'emphysème, çà et là visibles à la surface, surtout à la base gauche.

L'examen des organes respiratoires extériorisés et leur coupe permet de faire les constatations suivantes :

Au poumon gauche : caverne du sommet, du volume d'une noix, entourée d'une zone d'infiltration grise, au milieu de laquelle se voient de gros tubercules caséeux crus : la plèvre scissurale gauche est symphysée.

Au poumon droit : foyer bronchio-pneumonique du lobe inférieur fait de tubercules caséeux « crus » juxtaposés occupant, à l'extrémité d'un axe broncho-vasculaire important, l'extrême base pulmonaire. Dans la languette costo-diaphragmatique se voient des tubercules homogènes, enkystés, admirablement visibles sous la plèvre, sous laquelle ils constituent des nodosités résistantes.

En plein milieu du lobe inférieur, au centre d'une zone d'infiltration assez limitée, se voit une cavernule.

En outre, les deux poumons sont occupés par de fines lésions nodulaires, réalisant l'aspect typique des « granulations tuberculeuses ». Elles sont en plus grand nombre à droite qu'à gauche, et surtout au lobe inférieur.

La muqueuse laryngée présente à sa surface des granulations extrêmement fines, visibles seulement sous un éclairage favorable.

Les mêmes lésions peuvent se voir dans la rate, qui est volumineuse (poids : 320 grammes) et congestionnée, et en très petit nombre dans le foie.

La plupart des nodules pulmonaires miliaires se sont révélés *histologiquement* des nodules folliculaires, à centre caséeux, plus ou moins sclérosés. La participation alvéolaire peut être, dans l'immense majorité d'entre eux, aisément reconnue. Dans d'autres cas, la mutilation par le collagène est si accentuée, qu'il est impossible de retrouver trace ni des cavités alvéolaires, ni de leurs parois, ni des lésions qui s'y sont produites ; les alvéoles situés à la périphérie du nodule sont alors refoulés, séparés de la zone caséeuse par la ceinture lymphoconjonctive du nodule. Ils sont alors le plus souvent sains; cependant certains d'entre eux, remplis de grandes cellules éosinophiles, sont revêtus d'un épithélium cubique.

Ces nodules folliculaires de petite taille sont, au volume près, histologiquement semblables aux gros tubercules enkystés de la base droite : même organisation épithélio-giganti-cellulaire périphérique, mêmes lésions alvéolaires, même infiltration interstitielle, même congestion, même sclérose périphérique.

En d'autres points, très voisins de ceux qu'occupent des nodules folliculaires, se trouvent de petits îlots pneumoniques du type « exsudatif », dans lesquels cependant on peut déjà trouver quelques fibres collagènes intriquées avec le réseau de fibrine dense, en damier, habituellement rencontré.

Dans les lésions folliculaires, « granuliques » ou très volumineuses, nous n'avons pas trouvé de bacilles, ou bien nous n'en avons trouvé que de très rares. Ils se sont montrés un peu plus nombreux dans les îlots non folliculaires.

L'étude histologique de la muqueuse laryngée montre des lésions extrêmement diffuses de la muqueuse et du chorion; infiltration à polynucléaires et à lymphocytes et surtout à volumineuses cellules rondes du type macrophagique.

Quelques nodules caséeux se voient de place en place, plus ou moins superficiels; ils contiennent des bacilles.

Dans le foie, à côté d'îlots dégénératifs, entourés de zones hémorragiques larges, de très petites lésions nodulaires sont disséminées; elles occupent un espace porte, ou sont situées en plein centre d'un lobule hépatique.

Leur constitution est la même partout : centre nécrotique, infiltration très limitée de polynucléaires, de lymphocytes et de plasmocytes; un réseau de fibrine plus ou moins dense y existe toujours : deux ou trois bacilles tuberculeux se trouvent constamment en leur centre.

Cette observation est curieuse en raison de l'évolution suraiguë des manifestations cliniques. Or, la plupart des nodules miliaires sont des nodules productifs, ou même « cirrhotiques ». L'hypothèse qui vient à l'esprit, pour expliquer ce fait si particulier, est que la dissémination miliaire était déjà réalisée, mais cliniquement latente, longtemps avant l'érysipèle « déclenchant ». Tout bien examiné, c'est cette hypothèse qui nous semble la plus plausible.

OBSERVATION VI

(Inédite. — Documentation anatomo-clinique recueillie dans le service de M. le docteur Pasteur Vallery-Radot, grâce à l'aimable entremise de Mlle Gauthier-Villars et de mon collègue Augier.)

Tuberculose pulmonaire à forme fibreuse. — Hépatite dégénérative. — Dissémination miliaire terminale à type exsudatif.

Le nommé A..., âgé de quarante-cinq ans, est administré à Bicêtre depuis le début de l'année 1928. Il entre dans le service de médecine le 10 janvier 1929; depuis quelques jours, il a perdu ses forces au point de ne plus pouvoir descendre dans le jardin de l'hospice; il tousse, il crache abondamment; sa température monte à 38°5 le soir.

Dès qu'on l'approche pour l'examiner, on est frappé par sa pâleur et son amaigrissement, lequel — dit-il — a débuté il y a quelques jours seulement. Il tousse beaucoup; son expectoration est très abondante, faite surtout de mucus et de spume, mais aussi de quelques particules purulentes qui se déposent au fond du crachoir; il est un peu dyspnéique. L'auscultation permet d'entendre des râles de bronchite disséminés, plus nombreux à droite; on ne perçoit pas de râles humides. Le murmure vésiculaire est diminué aux sommets.

Le malade raconte qu'il tousse et qu'il crache habituellement; qu'il a eu souvent, l'hiver, depuis de longues années, des « bronchites », au cours desquelles il était essoufflé et crachait davantage. On a plusieurs fois examiné ses crachats autrefois; on n'y a jamais trouvé de bacilles. Si bien qu'on pense tout d'abord qu'il présente un épisode aigu bronchique enté sur une sclérose pulmonaire ancienne : une thérapeutique révulsive, expectorante et antiseptique bronchique est instituée.

Cependant la fièvre persiste dans les jours qui suivent : la température oscille entre 37°5 et 38°5; et surtout l'asthénie est d'une intensité telle qu'on fait subir au malade les épreuves dynamométriques classiques : elles ne révèlent pas de fatigabilité excessive.

On ne peut, malgré des examens répétés, trouver dans l'expectoration de bacilles tuberculeux. Une radiographie montre des opacités en bandes, en réseau large et très marqué à la partie supérieure des deux poumons, surtout à droite. La partie supérieure du champ pulmonaire droit est rétractée, le médiastin est dévié à droite. Des deux hiles, partent des arborisations très marquées qui vont sous-tendre des surélévations localisées de la coupole diaphragmatique. Les deux bases sont anormalement claires. On n'y voit pas d'images nodulaires, ni petites, ni volumineuses.

Quinze jours après l'entrée dans le service surviennent des douleurs abdominales très violentes à type de colique, une diarrhée fréquente.

Ces accidents rappellent au malade que, deux ans auparavant, à Cochin, il avait été en traitement pour un syndrome intestinal analogue ; on avait recherché dans les selles la preuve d'une infestation amibienne ; tout était rentré dans l'ordre après une quinzaine de jours.

Pour la première fois, l'examen révèle que le foie est volumineux, qu'il déborde de deux travers de doigt le rebord costal, qu'il est mou et qu'il est sensible.

On trouve aussi, dans l'aine et au cou, des ganglions peu volumineux, mais qui augmentent lentement et progressivement de volume de jour en jour.

La nature tuberculeuse de l'affection est considérée comme probable. Elle devient certaine bientôt, grâce à la constatation de quelques bacilles de Koch dans l'expectoration, après de nombreux examens négatifs.

Dans les premiers jours de février, l'amaigrissement, la pâleur, l'asthénie profonde ont donné au malade l'apparence d'un moribond. Le foie est très volumineux et mou ; les urines contiennent de l'albumine et de l'urobiline. La dyspnée devient importante.

La température est largement oscillante. La diarrhée est incoercible ; une abondante hémorragie intestinale survient le 10 février, précédant la mort de quarante-huit heures.

A l'autopsie, on trouve de solides adhérences pleurales étendues sur presque toute la hauteur du poumon droit et à la partie supérieure du poumon gauche.

Les nodules qu'on voit en très grande quantité à la coupe des deux poumons ont un aspect fort différent suivant leur situation. Ils sont très nombreux aux lobes inférieurs. Aux lobes supérieurs, ils sont beaucoup plus rares, plus volumineux et presque complètement caséifiés ; ils présentent le plus souvent un contour irrégulier, en rosace, en feuille de trèfle. Les scissures symphysées séparent dans chaque poumon deux parties d'aspect totalement différents : l'une supérieure rétractée, grisâtre, tigrée de dépôts « anthracosiques », dans laquelle se voient çà et là des nodules de volume d'un grain de blé, et l'autre inférieure rouge, tuméfiée, emphysémateuse, criblée de fines granulations grisâtres.

La cavité péritonéale ne contient pas d'ascite ; la séreuse est parsemée de granulations, lesquelles siègent surtout sur le grêle.

La rate, les reins, le foie participent à la dissémination miliaire, de façon variable d'ailleurs.

Le foie est volumineux ; son parenchyme est friable ; il est jaune sale, gras ; cette coloration rend invisible les granulations qui s'y trouvent et que l'examen microscopique seul pourra déceler.

Les nodules pulmonaires des lobes inférieurs se révèlent, *histologiquement,* des îlots d'alvéolite de taille différente. L'étendue de la caséification centrale varie avec leur taille ; dans les plus volumineux, elle intéresse une bronchiole acineuse ou intralobulaire avec les artérioles satellites.

L'immense majorité des nodules ont une structure purement « exsudative », non folliculaire. On peut y voir des bacilles, assez rares dans la zone centrale, très nombreux dans la zone intermédiaire de nécrose caséeuse incomplète.

D'autres présentent à leur périphérie une organisation commençante; ils sont alors pénétrés par des fibres collagènes et environnés de leucocytes. On n'y rencontre qu'exceptionnellement des bacilles.

Les lésions tuberculeuses des reins, de la rate, sont toutes folliculaires ; certaines sont extrêmement petites ; d'autres sont constituées par des amas pluri-folliculaires à centre caséeux, pourvus de quelques corps bacillaires.

La dégénérescence graisseuse du foie est quasi totale. Çà et là, au milieu du tissu graisseux dans lequel il est difficile de retrouver l'architecture de l'organe, on voit des îlots de cellules hépatiques encore conservées, et des nodules tuberculeux, uni ou pluri-folliculaires, mais toujours folliculaires, dans lesquels les baciles de Koch sont rares. Ils siègent, sans systématisation aucune, soit au voisinage d'un espace porte, soit en plein lobule hépatique.

Cette observation semble bien mettre en évidence la fréquente association des lésions hépatiques et des tuberculoses graves; elles paraissent s'engendrer les unes les autres.

OBSERVATION VII

(Inédite. — Recueillie dans le service de M. le professeur Lereboullet par mon ami P. Foulon.)

Tuberculose miliaire généralisée chez un nourrisson. — Tuberculose de primo-infection. — Lésions pulmonaires lymphogènes interstitielles ou alvéolaires, non folliculaires et folliculaires, siégeant en parenchyme sain dans l'ensemble.

Le jeune M... (Jean), né le 22 septembre 1928, est un enfant abandonné. On ne possède aucun renseignement sur ses antécédents ni sur ceux de sa famille.

Il est tout d'abord admis à la crèche des Enfants-Assistés, le 10 décembre 1928. Son poids est de 4050 grammes. Sa taille de 54 cm. 5. L'examen physique, chez cet enfant un peu chétif, ne révèle qu'une hydrocèle vaginale gauche.

Le poids augmente lentement, mais progressivement, jusqu'au 28 décembre (4250 grammes). A ce moment surviennent des vomissements, en même temps que la température, jusque-là tout à fait normale, s'élève et se maintient à 37°5, 37°6 matin et soir. L'hydrocèle a atteint le volume d'une grosse noix ; elle est tendue, irréductible. On commence une série de frictions mercurielles: elles n'amèneront pas d'amélioration ; une séro-réaction de Bordet-Wassermann se montrera d'ailleurs ultérieurement négative. Malgré la surveillance des biberons, l'administration de citrate de soude, le changement de régime même, sans que survienne de la diarrhée, les vomissements persistent quelques jours ; le poids commence à diminuer et tombe le 15 janvier à 3900 grammes. L'enfant est transporté de la crèche dans une salle de malades le 17 janvier.

On constate à ce moment qu'il est pâle, que le pannicule adipeux abdominal a disparu. Le foie est un peu gros; la rate est perceptible. Il existe un craniotabès occipital. L'auscultation des poumons permet de percevoir quelques râles de bronchite disséminés.

Les troubles digestifs qui ont motivé son passage à la crèche ne durent pas. Les biberons (125 grammes de lait de vache) sont pris complètement, avec appétit.

Le 18 janvier, une cuti-réaction tuberculinique se montre fortement positive.

Une radiographie, faite le 19, montre trois ou quatre volumineuses opacités arrondies superposées contre le bord gauche de l'ombre cardio-aortique, auprès du hile. Elles sont reliées en bas par une traînée floue à une ombre limitée peu volumineuse siégeant à la base gauche, juste au-dessus de la coupole diaphragmatique, dont elle est cependant nettement séparée.

A droite, fines opacités de la base et périhilaires. Le médiastin paraît élargi et empiète sur le champ pulmonaire droit, où son bord droit tranche nettement.

Les jours suivants, le poids augmente un peu, passe de 3840 à 4050 grammes.

La température, abstraction faite de quelques élévations temporaires à 38°, se maintient entre 37° et 37°5.

Le 22 janvier, le foie paraît avoir un peu augmenté de volume; il est très dur. On note quelques ganglions cervicaux petits et mobiles.

Au début de février, l'état s'aggrave beaucoup. Le poids diminue avec rapidité. L'enfant est pâle, inerte dans son lit, les yeux mi-clos.

Le 4 février, l'auscultation permet d'entendre un foyer de sous-crépitants à la partie moyenne du poumon gauche, en arrière.

Le 6, une seconde radiographie précise les données acquises avec la première et montre un semis de fines taches disséminées dans les deux champs pulmonaires, avec une égale abondance ; les signes d'auscultation sont devenus très nombreux : râles de bronchite disséminés, râles sous-crépitants à la moitié inférieure du poumon gauche.

Une ponction lombaire est pratiquée, en raison du diagnostic posé : il n'y a pas de signes méningés. Le liquide céphalo-rachidien est clair, il contient un à deux lymphocytes par millimètre cube, 0 gr. 30 d'albumine ‰ ; la recherche des bacilles de Koch est négative.

Le 11 février, le petit malade, qui était arrivé à un degré extrême de cachexie, succombe à 16 heures, deux mois environ après le début clinique.

L'autopsie est faite dix-huit heures après la mort par le docteur Chabrun.

Le poumon gauche présente la lésion de primo-infection, le « Primär-Komplex » de Ghon le plus typique : foyer caséeux sous-pleural cunéiforme de la base, à contour déchiqueté, d'où partent des arborisations qui se perdent bientôt dans le parenchyme avoisinant, constitué par des tubercules caséeux plus ou moins confluents ; traînée de lymphangite partant de ce foyer primaire et gagnant le hile ; adénopathie hilaire caséeuse pluriganglionnaire.

Dans toute l'étendue des deux poumons, au voisinage même du foyer primaire, sont disséminées des granulations tuberculeuses typiques, dont quelques-unes sont extrêmement fines, à peine visibles.

A la base droite et près du hile droit, les lésions nodulaires un peu plus volumineuses, caséeuses, sont des lésions « bronchio-pneumoniques » indiscutables.

La rate est augmentée de volume. Son parenchyme apparaît, à la coupe, moucheté de très nombreuses granulations.

Dans le mésentère se trouvent quelques ganglions peu volumineux, mais présentant, à la coupe, quelques points caséeux.

Divers fragments pulmonaires, intéressant le foyer primaire de la base gauche, le lobe supérieur gauche et le lobe inférieur droit, sont prélevés pour examen histologique dans le but de comparer histologiquement des lésions macroscopiquement fort différentes. Toutes les préparations histologiques ont été faites par notre ami Paul Foulon, qui a bien voulu les mettre à notre disposition.

1° Les coupes du foyer primaire ont été faites dans un plan perpendiculaire à celui de la plèvre. Il apparaît ainsi dans ses plus grandes dimensions sur la préparation.

C'est un foyer pneumonique. De larges plages de caséification le constituent, plus ou moins confluentes, séparées par quelques zones dans lesquelles la nécrose n'est pas tout à fait complète, où se retrouvent quelques cellules alvéolaires, des lymphocytes, des globules rouges, quelques fibres collagènes.

Ce foyer pneumonique s'implante par une large base sur la plèvre qui est, à son niveau, doublée par un feutrage fibreux assez dense et revêtue d'une couche peu épaisse de fibrine, dans laquelle apparaissent déjà des fibres collagènes et des fibroblastes. Les lésions pleurales et sous-pleurales dépassent largement de part et d'autre le foyer pulmonaire caséeux. La couche conjonctive sous-endothéliale, infiltrée de leucocytes, est riche en capillaires congestionnés; elle refoule les alvéoles pulmonaires adjacents et le tissu conjonctif tend à s'infiltrer entre chacun d'eux.

Au sommet du triangle que constitue le foyer primaire se trouve un axe broncho-vasculaire important que l'incidence de la coupe permet de suivre sur un assez long trajet. Une bronche cartilagineuse, laquelle, à la vérité, nous n'avons pu voir au contact immédiat de la lésion tuberculeuse, est rigoureusement intacte. L'absence de toute altération cadavérique permet de reconnaître l'intégrité de tous ses éléments histologiques; il en est de même des vaisseaux, artères et veines, qui l'accompagnent. L'atmosphère conjonctive péribroncho-vasculaire paraît cependant anormalement développée ; elle est le siège d'une réaction inflammatoire discrète, sans caractères bien spéciaux.

2° Les divers fragments, prélevés tant au poumon gauche qu'au droit, sont mouchetés de lésions nodulaires relativement peu nombreuses, peu serrées, laissant entre elles de larges intervalles.

Au faible grossissement, il est aisé de constater qu'elles sont presque toujours disposées au voisinage des axes broncho-vasculaires, et surtout des vaisseaux.

L'immense majorité des granulations, même celles qui sont centrées par une veinule reconnaissable à son squelette élastique, sont constituées par des lésions d'alvéolite et possèdent l'organisation histologique rencontrée habituellement sur laquelle nous ne reviendrons pas. Les unes sont des îlots pluri-alvéolaires exsudatifs, largement caséifiés, riches en fibrine, contenant des bacilles de Koch. D'autres présentent l'organisation folliculaire : autour du caséum central se dispose un réseau épithélioïde et des cellules géantes au nombre de deux ou trois. L'envahissement de ces foyers « productifs » par le collagène, parfois très discret, est constant. Les bacilles y sont abondants, se trouvent au centre du caséum central ou dans le protoplasme de la cellule géante. Certains de ces nodules, caséeux en leur centre, sont en rapport étroit avec une bronchiole ou un vaisseau : la paroi en est détruite de dehors en dedans ; le foyer tuberculeux fait hernie dans la lumière jusqu'au moment où il semble y déverser son contenu caséeux. Nous avons pu suivre les différents stades de ce processus jusqu'à la cavernule histologique constituée.

A côté de ces granulations à centre caséeux, il existe de minuscules îlots intéressant un ou deux alvéoles ; ceux-ci sont alors comblés de grosses cellules rondes desquamées, de polynucléaires et de lymphocytes ; l'ensemble est en voie de caséification ; on y trouve, inclus dans un corps cellulaire, un ou deux bacilles, ou bien des granulations acido-résistantes.

Parfois les éléments cellulaires constituant ces minuscules granulations intra-alvéolaires sont moins reconnaissables. Examinées à l'objectif à immersion, on voit que d'arrondies, les grosses cellules « desquamées » semblent devenir étoilées et s'anastomoser avec les voisines : la limite cellulaire en devient moins nette; elles prennent, en somme, la morphologie des cellules épithélioïdes.

Mais il est indiscutable que la participation alvéolaire est nulle dans certaines granulations. Il s'agit de celles qui se développent dans la paroi même d'un vaisseau ou d'une bronche ; elles sont dans ce cas beaucoup moins rares qu'habituellement.

Ces nodules « interstitiels », indiscutablement interstitiels, revêtent les deux types histologiques habituels : les uns sont folliculaires, pourvus de cellules de Langhans dans la masse protoplasmique desquelles nous avons pu en certains points trouver des bacilles ; ils sont entourés d'une zone lymphocytaire. Le collagène qui s'y trouve reste disposé à la périphérie des nodules et ne pénètre pas ceux-ci ; il semble faire partie de l'adventice conjonctive du vaisseau.

Les autres sont dépourvus de toute organisation folliculaire ; ils sont riches en fibrine ; la masse caséeuse qui les centre est volumineuse.

En somme, dans ce cas, l'examen histologique nous permet de constater que, pour un même aspect macroscopique, il existe deux ordres de lésions: nodules alvéolaires exsudatifs et folliculaires et nodules interstitiels également exsudatifs et folliculaires.

Toutes ces lésions nodulaires siègent, dans l'ensemble, en parenchyme sain. Le réseau alvéolaire est intact ; normaux aussi sont les axes broncho-vasculaires en beaucoup de points.

Ailleurs et souvent loin des granulations, les cloisons interalvéolaires apparaissent considérablement élargies ; les cavités aériennes existent encore, mais leur lumière, très diminuée, prend souvent une forme arrondie.

Si l'on examine au fort grossissement une telle lésion, l'on constate que les capillaires interalvéolaires sont congestionnés, bourrés de globules rouges, que de nombreux éléments cellulaires les accompagnent (cellules volumineuses arrondies, leucocytes polynucléaires, fibroblastes, petites cellules rondes à noyau volumineux) ; qu'enfin quelques fibres collagènes cheminent entre les alvéoles, reliées avec une continuité presque toujours évidente à l'atmosphère conjonctive de l'axe vasculo-bronchique le plus proche (planche VII, II). Entre les mailles si épaisses du réseau ainsi formé, les cavités alvéolaires sont le plus souvent libres ; c'est à peine si, çà et là, on peut voir une cellule attachée encore à la paroi d'un alvéole faire saillie dans celui-ci, prête à y tomber ; si on peut mettre en évidence un fin réseau de fibrine collé contre la cloison interalvéolaire. Cependant, parfois, un ou deux alvéoles isolés sont comblés par une grande quantité de cellules rondes desquamées intactes : ailleurs l'épithélium de revêtement, devenu cubique et continu, a pris le type bronchique et réalise l'aspect de l'atélectasie alvéolaire la plus banale.

Dans un telle lésion, il nous a été impossible de retrouver de bacilles acido-résistants ; nous y avons en revanche constaté la présence de bâtonnets colorés par le bleu de méthylène.

OBSERVATION VIII

(Inédite. — Service de M. le professeur Teissier.)

Syndrome typhoïde. — Anatomiquement : nodules de structure histologique très variable, exsudatifs, caséeux, folliculaires et scléreux.

O... (Charles), âgé de cinquante ans, entre à l'hôpital Claude-Bernard, au pavillon des douteux, le 15 mai 1925. Il est prostré, amaigri. Sa température est de 40°. Son pouls bat à 120 par minute. Le début de sa maladie remonte à la fin d'avril et s'est fait assez brusquement par une lassitude extrême et des frissons, suivis de fièvre élevée, sans qu'aucun symptôme attirât l'atten-

tion ni sur l'appareil respiratoire, ni sur l'appareil digestif, ni sur aucun autre viscère. Ce n'est que le 8 mai qu'un peu de diarrhée est survenue. Une hémoculture s'est montrée négative le 11.

L'examen révèle un énanthème bucco-pharyngé intense. La langue, rouge vif, est crevassée, presque rôtie, les lèvres sont sèches et fendillées ; il n'y a pas de douleurs à la déglutition, pas de ganglions cervicaux.

La diarrhée persiste, mais l'abdomen est souple, non douloureux, non gargouillant à la palpation ; il n'y a pas de taches rosées.

La rate est volumineuse (15 cm. 5 × 9 cm. 5). Le foie est un peu douloureux à la palpation. Ni l'auscultation pulmonaire, ni celle du cœur, ni l'examen des autres organes ne révèlent de signes pathologiques. La tension artérielle est de 15,5-11. Les urines sont rares, hautes en couleur, légèrement albumineuses.

Un séro-diagnostic de la fièvre typhoïde se montre négatif.

Les jours suivants, la température se maintient en plateau à 40°, avec des rémissions matutinales à 39°5. Le pouls est dicrote.

Le 18 mai, la prostration a diminué ; le malade parle et demande à manger.

Mais deux nouveaux symptômes ont fait leur apparition : une légère cyanose de la face, des lèvres en particulier, qui s'affirme d'heure en heure, et une sensation d'oppression avec polypnée (60 respirations par minute).

L'ascultation pulmonaire permet d'entendre, ce jour-là, des râles sous-crépitants fins, inégaux, aux deux sommets, plus humides à droite, avec respiration de suppléance des bases.

Le malade tousse un peu, mais ne crache pas. Le 20 mai, la température tombe à 38°5. Dès le lendemain, elle remonte, pour atteindre 40°3 le 22 mai, jour de la mort. La maladie avait duré un mois. L'interrogatoire n'avait pu révéler aucun antécédent de tuberculose.

A l'autopsie, on trouve une dissémination miliaire dans tous les viscères et sur les séreuses.

On ne peut trouver aucun foyer de tuberculose ancienne, pulmonaire, ni pleurale, autre que des ganglions trachéo-bronchiques caséeux. Les nodules miliaires des poumons sont nombreux, tous macroscopiquement semblables.

Histologiquement, ils sont de structures diverses. Les uns sont constitués par des îlots d'alvéolite fibrineuse, desquamative, diapédétique, dans lesquels la caséification centrale est encore assez peu mutilante pour que les cloisons interalvéolaires soient parfaitement visibles, congestionnées, infiltrées elles-mêmes de grosses cellules rondes.

D'autres sont des îlots bronchio-pneumoniques beaucoup plus étendus, avec large masse nécrotique centrale où sont englobés souvent des bronchioles ou des vaisseaux.

A côté de ces lésions exsudatives se voient, en de nombreux points, des nodules volumineux dont l'organisation folliculaire est des plus nettes autour de larges plages caséeuses. Ils sont parfois confluents, mutilent profondément alors l'architecture du parenchyme pulmonaire, les bronches et les vaisseaux, autant par la caséification qui les centre que par la gangue lympho-conjonctive qui les entoure.

D'autres nodules apparaissent complètement sclérosés : toute trace de caséification a disparu en eux ; il n'y a plus de cellules géantes ; seules quelques cellules épithélioïdes sont encore visibles, enserrées dans les fibres collagènes. Le centre est occupé par un véritable « pain à cacheter » fibreux. Une infiltration lympho-plasmocytaire dense les entoure.

Le polymorphisme des nodules, la coexistence dans un même poumon, sur une même coupe histologique même, d'éléments en pleine caséification, de lésions folliculaires et de foyers « cirrhotiques » sont extrêmement frappants dans ce cas, dont l'évolution clinique n'a pas excédé un mois. (Voir planche VII, I.)

La coloration des coupes par la fuchsine de Ziehl nous a permis, dans ce cas, de voir des bacilles tuberculeux en nombre considérable.

Leur nombre même, leur diffusion, nous permet de faire une étude précise de leur situation par rapport aux diverses formations histologiques rencontrées.

Au centre des foyers caséifiés exsudatifs, ils apparaissent par centaines, au point que leur masse est vue, même au faible grossissement, sous forme de traînées rouges et rappelle l'aspect des coupes de lépromes.

S'ils sont nombreux dans les zones de nécrose caséeuse complète, ils le sont bien davantage encore dans les régions où il subsiste encore un réseau de fibrine, quelques éléments cellulaires et surtout des débris nucléaires, fortement colorés par le bleu de méthylène, parmi lesquels on peut reconnaître surtout des noyaux de leucocytes polynucléaires. C'est ainsi que les bacilles sont en nombre très considérable à la périphérie de la nécrose caséeuse. En ces points, ils sont parfois si serrés les uns contre les autres, qu'il faut une attention soutenue pour identifier chacun d'eux.

Abondants dans les formations exsudatives, les bacilles sont extrêmement rares dans les formations folliculaires, dans le caséum qui les centre, dans le réseau épithélioïde aussi bien que dans les cellules géantes. Si, dans ces derniers éléments, nous n'avons pu trouver de bacilles, nous avons pu maintes fois constater de fines granulations rouges, acido-résistantes.

Dans les nodules caséeux, nous n'avons pas trouvé de bacilles.

Cette si grande variation du nombre de bacilles, en des points si voisins, mais de structure histologique différente, est extrêmement frappante.

Dans les alvéoles qui entourent les foyers caséeux, comblés de fibrine, ou de cellules « desquamées », ou de leucocytes polynucléaires, les bacilles se sont montrés très nombreux.

Cette étude histobactériologique permet encore d'autres constatations :

1° Tous les bacilles sont intracellulaires, inclus dans le protoplasme des grosses cellules rondes desquamées, ou dans celui des polynucléaires. Certaines cellules en contiennent trois et quatre. Les corps bacillaires sont incurvés le plus souvent et épousent le contour du noyau si l'exiguïté de la cellule qui les renferme les y oblige. Ils n'apparaissent le plus souvent libres dans la cavité alvéolaire qu'autant que le processus de caséification a détruit les corps cellulaires dont ils étaient les hôtes.

2° Le nombre des bacilles, dans un alvéole, semble varier souvent en raison directe du nombre des polynucléaires qui s'y trouvent, ou réciproquement.

Dans un parenchyme pulmonaire histologiquement sain ou à peu près sain, au voisinage parfois d'îlots d'alvéolite desquamative ou diapédétique, il nous a été donné de faire des constatations du plus haut intérêt. Çà et là, dans la paroi d'un alvéole vide de tout élément cellulaire, se voient des bacilles; ils y sont inclus dans un leucocyte polynucléaire ou dans une petite cellule ronde à gros noyau, que sa situation, sa forme permet d'identifier avec une cellule du revêtement alvéolaire ou avec une cellule septale (fig. 48).

Çà et là, on voit le leucocyte ou la cellule ronde, ainsi chargée d'un ou deux corps bacillaires, faire saillie dans la cavité alvéolaire et y tomber. Les polynucléaires gardent leur forme ; les cellules rondes, dès qu'elles atteignent la cavité aérienne, deviennent volumineuses, pour prendre, une fois libres, cette forme arrondie et ce volume si caractéristiques (planche VII, IV).

Tout ce processus ne va pas sans congestion intense du capillaire de la paroi de l'alvéole.

En certains points, l'on peut voir à la fois des bacilles dans la paroi de l'alvéole et d'autres inclus dans des éléments libres dans la cavité.

Dans un vaisseau assez volumineux, nous avons trouvé deux bacilles, inclus tous deux dans une cellule endothéliale qui faisait saillie dans la lumière vasculaire.

Tout l'intérêt de ce cas réside dans ce que les bacilles sont extrêmement nombreux dans les lésions pulmonaires. Leur abondance même, leur diffusion, nous a permis de faire une étude précise de leur situation par rapport aux formations histologiques rencontrées, si diverses ici.

OBSERVATION IX

(Inédite. — Documentation clinique recueillie dans le service de M. le docteur Bensaude, grâce à l'aimable accueil que m'a fait M. le docteur Cain et à l'intermédiaire de mon collègue Horovitz.)

Tuberculose pulmonaire évolutive récente ; méningite tuberculeuse. Dissémination miliaire à forme pulmonaire catarrhale. Durée : un mois. Lésions mixtes ; nodules interstitiels.

L... (Isabelle), âgée de vingt ans, journalière, a présenté, à la fin de mars 1929, une petite hémoptysie : depuis quelques jours, elle était « enrhumée », elle toussait beaucoup, et c'est au cours d'une quinte de toux violente que deux ou trois crachats sanglants, d'un rouge vif, ont été rejetés. Elle n'avait pas de fièvre, n'avait pas maigri antérieurement, se sentait bien portante. Le lendemain, elle est allée travailler comme à l'habitude; les jours suivants, elle a continué à tousser un peu.

Le 10 avril, elle a été prise d'un mal de tête violent, suivi de vomissements et de frissons.

Le 13 avril, elle entre à l'hôpital Saint-Antoine. Lorsqu'on s'approche pour l'examiner, on la voit couchée en chien de fusil, prostrée et somnolente, gémissante aussi dès qu'il s'agit, pour elle, de faire un mouvement dans son lit; elle se plaint de la tête.

Cet aspect, et aussi les signes que l'on va trouver, caractérisent un syndrome méningé des plus nets : la raideur de la nuque, les signes de Kernig et de Brudzinski sont manifestes; la face est, par moments, le siège d'une vaso-dilatation considérable suivie de sudation abondante ; il existe quelques zones d'hyperesthésie cutanée.

Les réflexes tendineux sont vifs aux quatre membres. Il n'y a pas de paralysie oculaire, pas d'anomalies pupillaires.

L'abdomen est légèrement météorisé et tympanique.

L'examen du thorax révèle, en arrière et à gauche, à la partie moyenne, submatité et craquements; partout ailleurs, dans les deux champs pulmonaires, des râles fins disséminés peu abondants.

La température est à 39°. Le nombre des pulsations radiales est de 100 environ par minute : ce chiffre est instable.

L'interrogatoire de la famille apprend que ses parents sont bien portants, qu'un de ses frères est mort tuberculeux.

Le diagnostic posé de méningite tuberculeuse est confirmé par une ponction lombaire qui prélève un liquide légèrement louche, contenant, par millimètre cube, 114 leucocytes, dont 90 à 100 lymphocytes, et près d'un gramme pour 1000 d'albumine.

Un examen prolongé du culot de centrifugation permet d'y trouver quelques bacilles de Koch. Dans les jours qui suivent, la prostration augmente.

Le 17 avril, la malade est dans un demi-coma, insensible à ce qui se passe autour d'elle et aux questions; sa céphalée, très pénible, n'est calmée que par l'application d'une vessie de glace sur la tête; la lumière lui est insupportable; elle délire avec calme.

Les sphincters deviennent incontinents; une diarrhée abondante fait son apparition, succédant à la constipation des premiers jours. Les masses musculaires ont fondu avec rapidité en quelques jours.

La température se maintient dans l'ensemble en plateau entre 39° et 40°; elle subit le 19 avril une chute éphémère à 38°. La mort survient dans le coma le 25 avril, quinze jours après le début de la céphalée, un mois après l'hémoptysie.

L'autopsie est faite trente-six heures après la mort. Autour des vaisseaux de l'encéphale, tronc basilaire, polygone de Willis, sylviennes, se trouvent des exsudats fibrineux très denses. A leur surface peuvent se voir quelques très fines granulations, à peine visibles sous un éclairage favorable; on peut en voir également quelques-unes sur les plexus choroïdes. L'examen des différents viscères fait constater une dissémination miliaire extrêmement abondante; un infarctus « granulique » se voit au pôle inférieur de la rate.

Les poumons sont tous deux libres d'adhérences. Ils sont extrêmement congestionnés, lourds, d'une coloration rouge vif, sur laquelle tranchent, çà et là, des bulles d'emphysème et les nombreuses granulations disséminées à la surface des poumons, à la base et dans les scissures interlobaires.

A la coupe, les éléments nodulaires, extrêmement nombreux, apparaissent tous semblables, très petits, nettement arrondis, offrant l'aspect des « granulations tuberculeuses » les plus typiques, sauf au lobe supérieur gauche, où quelques nodules plus volumineux, nettement caséeux, à contour irrégulier, polycyclique, sont indiscutablement des « tubercules miliaires ».

Au hile se voient quelques ganglions du volume d'une noisette. Aucun d'eux, à la coupe, n'apparaît caséifié.

L'examen histologique de nombreux fragments pulmonaires prélevés en divers points montre que, au volume près, la plupart des éléments nodulaires qui y sont disséminés ont la même structure.

Ils représentent de minuscules îlots d'alvéolite occupant un groupe de trois ou quatre alvéoles juxtaposés. Leur centre est caséifié, au point que le squelette élastique même des cloisons alvéolaires préexistantes peut n'être plus reconnaissable. Leur périphérie est occupée par les lésions alvéolaires habituellement rencontrées, du type exsudatif.

Telle est ici la granulation-type; mais elle est en réalité sujette à quelques variations d'un fragment à l'autre, voire sur une même coupe, dans un même

lobule plumonaire. Certaines granulations sont réduites à la seule lésion exsudative et caséifiante que nous venons de voir : un réseau de fibrine toujours riche y peut être mis en évidence.

D'autres, caséifiées en leur centre, entourées d'alvéoles fort altérés, présentent une organisation folliculaire typique. Dans ces nodules productifs existe également un réseau de fibrine, et toujours des fibrilles collagènes parfaitement visibles.

D'autres enfin sont à peu près complètement envahies par des fibres conjonctives ; entre celles-ci peuvent se voir çà et là quelques cellules épithélioïdes persistantes. La couronne périphérique lymphocytique est toujours bien visible. Il s'agit bien là du nodule productif cirrhotique.

Mais si l'immense majorité des granulations, qu'elles soient du type purement exsudatif ou qu'elles présentent une organisation folliculaire, ont un siège alvéolaire, d'autres intéressent indiscutablement la trame conjonctivo-vasculaire. Même dans ces nodules interstitiels, l'organisation folliculaire n'est pas constante.

Les bronches situées au voisinage des granulations présentent des lésions importantes : desquamation de l'épithélium, nécrose caséeuse de la paroi, lumière comblée parfois par du caséum ou par une quantité considérable de leucocytes, parmi lesquels prédominent les polynucléaires.

Le parenchyme pulmonaire qui sépare les granulations ne présente qu'une intégrité relative.

Dans les lésions nodulaires pulmonaires, les bacilles tuberculeux ont été trouvés, suivant l'habitude, en grand nombre dans les nodules largement caséifiés, très rares dans les nodules giganto-cellulaires.

Les granulations des différents viscères se sont révélées, à l'examen histologique, très nombreuses. Les unes sont folliculaires et présentent une ou deux cellules géantes en leur centre; elles sont parfois extrêmement petites, réduites à un seul follicule; elles n'ont dans ce cas pas subi la moindre nécrose caséeuse et réalisent bien le type du follicule tuberculeux « élémentaire ». De telles lésions se retrouvent dans la rate et dans le foie.

Ailleurs, elles sont constituées par une volumineuse masse caséeuse, riche en bacilles, autour de laquelle se voit un réseau de fibrine plus ou moins dense et un amas de volumineuses cellules dont quelques-unes, allongées, anastomosées entre elles, constituent l'ébauche d'un réseau épithélioïde : quelques fibrilles collagènes et des amas de lymphocytes sont disposés alentour.

C'est dans le rein que ces lésions non folliculaires se retrouvent surtout ; elles siègent principalement autour des glomérules ; on les voit parfois centrées par un petit vaisseau dont on peut retrouver l'armature élastique. Le phénomène initial qui préside à leur constitution paraît être la thrombose glomérulaire, suivie de nécrose du glomérule, lequel devient immédiatement le centre d'un apport considérable de lymphocytes et de cellules rondes volumineuses, nettement visibles dans les interstices conjonctifs. Dans les organes pleins en somme, rate, foie, rein, comme dans les poumons, on peut retrouver les deux formes de lésions, folliculaire et non folliculaire, « productive » et exsudative.

Cette observation réalise une granulie à symptomatologie méningée prédominante. L'extrême diffusion des lésions miliaires dans tous les autres organes est restée, cliniquement, à peu près latente. Ces faits ne montrent-ils pas combien peu justifiée est l'identification anatomo-clinique des formes localisées de la granulie ?

OBSERVATION X

(Inédite. — Documentation clinique recueillie dans le service de mon maître et ami, le docteur Et. Bernard.)

Syndrome typhoïde pur. Durée approximative : trois mois. Lésions mixtes.

Un homme de vingt-huit ans, ouvrier maçon, entre à l'hôpital Saint-Antoine le 9 mars 1929. Il raconte que, dans les premiers jours de janvier, il a ressenti progressivement une fatigue intense; dans le même temps, il s'est mis à souffrir de la tête le soir, et il éprouvait une courbature particulière ; des douleurs abdominales sont survenues, de siège peu précis, à type de colique, coïncidant avec une constipation inusitée. Le malade s'est senti bientôt fiévreux. Après cinq jours de repos, une légère amélioration s'est produite dans son état et il a repris son travail; pas pour longtemps, car, le 22 janvier, il a été obligé de s'aliter définitivement.

Tous les malaises précédents s'étaient brusquement accentués.

Une épistaxis abondante survint le 25 janvier. Peu après, les douleurs abdominales augmentèrent d'intensité et se précisèrent à la partie droite de l'abdomen. Quelques vomissements eurent lieu.

Le repos, les différentes médications ne purent modifier cet état, qui subit une aggravation progressive durant tout le mois de février.

Avant janvier 1929, M. B... (Ferdinand) avait toujours eu une santé parfaite. Jamais il n'avait présenté d'indisposition qui pût faire penser à la tuberculose. Mais sa femme est morte phtisique en novembre 1928. Il ne l'a pas quittée pendant les dix mois qu'a duré sa maladie.

Le jour de l'entrée à l'hôpital, la température est à 40°, le pouls bat à 110. Le malade, un peu amaigri, a son visage coloré; il est bien éveillé; sa langue est saburrale, jaunâtre, mais humide; il tousse un peu, mais ne crache pas.

L'abdomen est très légèrement météorisé.

Il n'y a ni taches rosées, ni gargouillement de la fosse iliaque. L'hypochondre droit est nettement douloureux à la palpation profonde; on sent d'ailleurs le bord inférieur du foie, débordant de quatre travers de doigt le rebord costal; la limite supérieure de l'organe se projette dans le quatrième espace; sa hauteur totale est de 17 cm. 5.

La rate est percutable sur trois travers de doigt.

L'examen stéthacoustique du thorax ne révèle qu'une zone de matité à la base droite, haute de 6 centimètres environ. Les vibrations sont, en cette zone, diminuées, mais non abolies, comme la respiration d'ailleurs. Partout ailleurs, celle-ci est normale.

Les autres appareils sont normaux. Les urines, relativement abondantes, ne contiennent ni sucre ni albumine.

Un tel tableau fait penser tout d'abord à une dothiénenterie. Mais les quelques signes particuliers que présente le malade et la longue évolution antérieure du syndrome ne sont pas en faveur de ce diagnostic ; un sérodiagnostic, d'ailleurs, se montre négatif. Bien que l'hépatomégalie puisse expliquer l'obscurité respiratoire de la base droite, on fait une ponction exploratrice : elle ne ramène pas la moindre trace de liquide.

Un léger subictère, l'augmentation de volume du foie et les douleurs dont l'hypochondre est le siège font envisager l'hypothèse d'un abcès du foie chez cet homme, qui ne présentait cependant aucun antécédent d'amibiase.

La constatation d'urobilinurie semble la confirmer; mais une énumération des éléments figurés du sang donne les résultats suivants le 16 mars :

Hématies	4.600.000
Leucocytes	4.800
dont, pour 100 :	
Polynucléaires neutrophiles...	66
— éosinophiles ..	13
Mononucléaires	31

Cependant l'état s'aggrave peu à peu ; la température oscille entre 39° et 40°, rémittente d'un degré chaque matin. L'asthénie est profonde ; le malade maigrit rapidement.

L'examen du thorax, qui n'a permis de noter jusqu'alors aucune modification des bruits antérieurement perçus, permet d'entendre à la base droite quelques râles sous-crépitants à bulles inégales, mais fines.

Un *examen radioscopique* montre, le 20 mars, une clarté normale des deux champs pulmonaires, des coupoles diaphragmatiques mobiles et nettes, des sommets clairs, des hiles normaux. On ne peut malheureusement faire de radiographie.

Une hémoculture négative achève d'éliminer l'hypothèse, un moment envisagée, d'endocardite maligne ; l'inefficacité d'un traitement par l'émétine écarte définitivement celle de suppuration hépatique.

Le diagnostic de granulie à forme typhoïde est posé par la seule clinique. Le 27 mars, l'amaigrissement a fait des progrès effrayants ; le malade est somnolent et délire un peu. Dans l'après-midi surviennent quelques crachats hémoptoïques ;

Le 1er avril, la mort arrive, après trente-six heures de coma, sans symptômes méningés.

Plusieurs examens bactériologiques des crachats se sont révélés constamment négatifs. La courbe thermique réalise dans l'ensemble un plateau d'une seule tenue, fait d'oscillations d'un degré environ chaque jour entre 39° et 40°.

Trois mois se sont écoulés depuis l'apparition des premiers symptômes, neuf semaines depuis le début des manifestations bruyantes de la maladie.

A l'autopsie, les deux poumons, libres d'adhérences pleurales, ont leur surface parsemée de nombreuses formations nodulaires très fines, de la taille d'un grain de mil ou d'une tête d'épingle, parfois à peine visibles. Leur coloration, d'un blanc jaunâtre, indique une caséification quasi complète. Elles font une légère saillie sous la plèvre. Le doigt qui les palpe les distingue difficilement du parenchyme avoisinant, tant leur consistance est dépourvue de toute dureté.

Sur les coupes des poumons, l'immense majorité des nodules offrent l'aspect typique des granulations tuberculeuses. Certaines sont bien isolées ; d'autres, en confluant, forment des corps plus volumineux en feuille de trèfle, un point caséeux central persistant au centre de chaque élément. Une différence frappante existe cependant entre le lobe supérieur et le lobe inférieur : ici, tous les nodules sont des « granulations » ; là, il s'agit de « tubercules miliaires », nettement caséeux, centrés par une minuscule excavation parfois, à contour polycyclique, lequel leur donne l'aspect en corymbe ou en feuille de trèfle.

Granulations tuberculeuses à la base, tubercules miliaires aux lobes supérieurs, les nodules tuberculeux sont presque tous en pleine zone de splénisation. Ce n'est qu'en certains points, fort rares et fort limités, que le paren-

chyme pulmonaire a gardé une consistance et un aspect à peu près normaux. Au hile se trouvent deux ou trois ganglions du volume d'une noisette à centre caséeux cru.

Le foie, la rate, les reins sont piquetés d'une multitude de granulations grises et translucides à centre jaunâtre opaque. Les centres nerveux sont macroscopiquement normaux.

Histologiquement, les lésions pulmonaires sont en partie du type » exsudatif ». Il est difficile de trouver entre les nodules caséeux le moindre alvéole intact, tout le parenchyme pulmonaire qui les sépare étant occupé par des lésions de congestion, d'œdème ou de « desquamation » cellulaire intra-alvéolaire, disposées en nappes diffuses, parfois plus précises, plus nettes en certains points, qu'on peut alors considérer comme de futurs foyers caséeux.

Ces nodules sont de taille variable. Les uns, fort petits, n'intéressent sur la coupe que quatre ou cinq alvéoles ; d'autres sont extrêmement volumineux, d'emblée ; ils englobent alors les vaisseaux, les bronches, lesquelles subissent des altérations considérables dont le terme ultime est la nécrose caséeuse totale de leur paroi. Toutes ces lésions sont très riches en bacilles.

Mais, voisinant de très près parfois avec les nodules exsudatifs, se voient çà et là des foyers « productifs », également alvéolaires, pourvus de la structure épithélio-giganti-cellulaire typique. Ils sont, comme les précédents, le plus souvent entourés d'une large zone de splénisation.

Tous les intermédiaires existent d'ailleurs entre les nodules non folliculaires et les nodules folliculaires, suivant l'abondance inversement proportionnelle de la fibrine et du collagène.

Ici, en somme, à des aspects macroscopiques différents ne correspondent, pas plus que dans la plupart des autres cas, des aspects histologiques différents. Si l'on retrouve associés les nodules folliculaires et les nodules exsudatifs, ils ne correspondent nullement à une différence macroscopique quelconque.

Dans la rate, le foie, le rein, on retrouve les mêmes aspects histologiques, les lésions folliculaires étant cependant en nombre prédominant.

Dans le rein, les tubercules, parfois très volumineux, siègent presque exclusivement dans la corticale.

En résumé : granulie à forme typhoïde, presque exclusivement typhoïde, mais d'évolution subaiguë, caractérisée par l'association de nodules folliculaires, « intermédiaires » et exsudatifs purs ; chaque forme histologique ne représente-t-elle pas des « poussées » granuliques successives ?

OBSERVATION XI

(Inédite. — Service de M. le professeur Bezançon.)

Tuberculose de primo-infection. Syndrome typhoïde. Durée : quinze jours. Nodules lymphogènes interstitiels ; quelques nodules alvéolaires non folliculaires.

Un homme de vingt-sept ans, solide d'apparences, entre à l'hôpital Saint-Antoine le 20 avril 1929. Son facies est vultueux, ses yeux brillants, des vési-

cules d'herpès se voient près de sa commissure labiale droite. Il est dyspnéique, ses mouvements respiratoires sont rapides, ses ailes du nez battent; il tousse, et sa toux ramène quelques rares crachats gommeux et mousseux. La température est à 39°7, le pouls bat à 112; l'haleine est fétide, la langue est fortement saburale, le rhino-pharynx encombré du muco-pus; les urines peu abondantes, hautes en couleur, contiennent un peu d'albumine.

Ce malade, F... (Antonio), venu de Lombardie s'installer à Paris depuis dix mois, parle assez correctement le français pour nous raconter son histoire : le 15 avril au soir, en quittant son travail de manœuvre, il s'est senti fatigué et s'est couché ; il a dormi paisiblement toute la nuit, mais le lendemain matin 16 avril, en se levant, il a ressenti un point de côté gauche extrêmement violent, lui coupant la respiration ; il a eu en même temps des frissons ; le soir, sa température était de 40°.

Toujours, auparavant, il a été bien portant; ses parents, qui vivent en Italie, jouissent d'une santé parfaite ; parmi de nombreux frères et sœurs, deux sont à Paris ; tous sont sains.

Un tel tableau, un début si récent et si subit nous font d'emblée penser à une pneumonie franche aiguë. Mais l'examen de l'appareil respiratoire ne peut confirmer ce diagnostic. L'auscultation ne révèle qu'une respiration un peu soufflante, à la partie moyenne du poumon gauche, en arrière ; pas d'adventices, pas de modifications de la sonorité ni des vibrations vocales, ni en cette région, ni nulle part ailleurs.

Les jours suivants, les signes de foyer ne se précisent pas, les crachats restent peu abondants et sont dépourvus de caractères bien spéciaux. La température, qui se maintient en plateau entre 39°5 et 40°, l'abattement et la prostration qui sont survenus, une petite épistaxis, le météorisme abdominal et la diarrhée, et une splénomégalie importante constatée le 23 avril, nous orientent vers l'idée d'une dothiénenterie qu'il fallut bien écarter après deux hémocultures et un séro-diagnostic négatifs.

Une radiographie faite le 26 avril montre une opacité arrondie, mais de contour flou, à la partie interne de la base gauche, reliée à une volumineuse opacité du hile gauche de contour polycyclique par une ombre linéaire qui longe à courte distance le bord du ventricule gauche, et sur laquelle se disposent, en ligne presque continue, un chapelet de petits nodules parfaitement visibles (planche IV, fig. 7 et 8).

Le hile droit est empâté par des ombres floues grossièrement arrondies qui rendent imprécis son contour.

Les plages pulmonaires sont par ailleurs claires et libres dans leur ensemble. Cependant, les deux bases présentent un aspect « sablonneux », granité assez particulier. Il semble que les arborisations broncho-vasculaires soient accompagnées de taches extrêmement fines.

Le 28 avril, l'état de notre malade est devenu tel que le diagnostic de granulie devient évident. Il est prostré, mais reste assez euphorique et répond aux questions qu'on lui pose. Il délire un peu la nuit. Ses mouvements respiratoires sont extrêmement rapides. Il présente un peu de cyanose aux lèvres, aux pommettes et aux ongles. Il a de la diarrhée. Il a maigri d'une façon considérable depuis le début de sa maladie. La langue est maintenant légèrement saburrale, mais humide. L'auscultation révèle un souffle à la base gauche, avec submatité légère et quelques craquements après la toux sous la clavicule droite.

Dans l'après-midi survient une petite hémoptysie qui ne se reproduira pas.

Plusieurs examens de crachats répétés n'ont pas permis, même après homogénéisation, d'y trouver des bacilles tuberculeux. Un examen des éléments figurés du sang donne les résultats suivants :

Hémoglobine Tallquist	90 %
Hématies	3.740.000
Leucocytes	4.000
dont, pour 100 :	
Poly neutro	61
Poly éosino	0
Poly baso	0
Grands monos	3
Lymphocytes	6
Moyens monos	30

Ajoutons qu'une cuti-réaction à la tuberculine se montre faiblement positive.

Le 30 avril, le malade se plaint de la tête; il présente une légère inégalité pupillaire, il vomit.

Le 1er mai, il est en pleine méningite : délire, carphologie, contractures, hyperesthésie cutanée, incontinence sphinctérienne, paralysies oculaires. Le soir, il est dans le coma.

Le 2 mai, à 7 heures, il succombe.

Sa température, qui s'était maintenue entre 39°5 et 40°, avait commencé à s'élever le 1er mai, pour atteindre, le 2, 41°5.

L'*autopsie* est faite vingt-quatre heures après la mort. L'état des différents viscères témoigne d'une dissémination granulique généralisée.

Le foie pèse 2.100 grammes ; il est gras, jaunâtre ; de nombreuses granulations sont disséminées dans son parenchyme, surtout au voisinage des espaces portes. Il s'en trouve de même dans le parenchyme rénal, localisées surtout dans la corticale et sur les séreuses, en particulier sur l'épicarde : trois ou quatre granulations se voient sur la face antérieure du ventricule gauche, recouvertes d'une fine toile d'exsudat fibrineux à limites imprécises.

La rate, très volumineuse (550 grammes), présente à la coupe un aspect porphyrin, lequel est dû au développement dans son parenchyme d'une quantité considérable de nodules tuberculeux, dont beaucoup sont caséeux. Entre eux se voient quelques granulations très fines, arrondies, de coloration grisâtre.

Les poumons sont libres d'adhérences, une petite quantité de liquide citrin se trouve dans la cavité pleurale gauche.

Sur la surface pulmonaire se voient des formations nodulaires de couleur blanc jaunâtre, caséeuses, légèrement saillantes, d'un diamètre allant de celui d'une tête d'épingle à celui d'une grosse lentille. Si l'on fait une coupe passant par leur milieu, on s'aperçoit qu'elles sont extrêmement aplaties, qu'elles intéressent la plèvre et peut-être le tissu sous-pleural, mais non le parenchyme pulmonaire sous-ajcent, dont l'aspect et la consistance sont normaux. Ces formations lenticulaires sont nombreuses, surtout à la surface du poumon gauche. Si elles y sont à première vue disséminées sans ordre, un examen attentif permet de reconnaître qu'elles sont reliées souvent l'une à l'autre par une sorte de traînée blanchâtre discontinue qu'on peut suivre sous le feuillet pleural. L'ensemble forme un véritable réseau à mailles très lâches, parsemé çà et là de nodules caséeux.

A la partie interne et inférieure de la base gauche, le tissu pulmonaire présente une densification en foyer.

Une traînée blanchâtre en part, moniliforme, dédoublée sur une partie de son trajet. Elle chemine de bas en haut vers le hile, à la partie antérieure de la plèvre médiastine, sous laquelle elle est parfaitement visible. Elle aboutit, au hile, à de volumineux ganglions pré et sus-bronchiques, auxquels la caséification massive donne une teinte blanc jaunâtre sur laquelle tranchent nettement des dépôts « anthracosiques » abondants. Ces ganglions sont tous caséeux, aucun d'eux n'est ramolli et ne contient de pus.

Au hile droit existent également des ganglions caséeux volumineux. A côté de ces formations lenticulaires et de ce réticulum blanchâtre cortical, dont l'ensemble réalise l'expression la plus typique de la lymphangite tuberculeuse, la surface pulmonaire est parsemée de granulations tuberculeuses caractéristiques, très fines ; on les voit surtout aux bases et dans les scissures. La coupe des deux poumons montre bien cette dissémination « granulique » dans un parenchyme d'ailleurs de consistance à peu près normale, mais très congestionné. Mais les granulations sont peu nombreuses, beaucoup moins nombreuses qu'habituellement, et extrêmement fines. Une distance de près d'un centimètre les sépare les unes des autres. Elles sont très petites.

A la base gauche, le foyer bronchio-pneumonique ulcéro-caséeux est formé par tout un groupe de tubercules miliaires, unis par une infiltration parenchymateuse de coloration grisâtre. Il est liquifié en son centre.

L'ensemble réalise, en somme, l'aspect du « Primär-Komplex » : foyer caséeux de la base et adénopathie similaire. Cette constatation éclaire d'emblée toute l'histoire clinique : nous nous trouvons en présence d'une tuberculose de primo-infection chez un adulte récemment transplanté.

Histologiquement, les lésions nodulaires du poumon, sur des fragments prélevés à la base par exemple, peu nombreuses, sont extrêmement petites. Leur aspect frappe immédiatement ; la lésion occupe un ou deux alvéoles, quatre ou cinq au maximum, et consiste uniquement en alvéolite du type macrophagique. La cavité est remplie des cellules volumineuses, arrondies, acidophiles, habituellement rencontrées; ces cellules ont parfois subi la caséification tout en restant isolées, le plus souvent, des éléments voisins. Autour d'elles se dispose parfois un fin réseau de fibrine.

Telle est la lésion nodulaire qui caractérise ce cas. C'est bien là, à nos yeux, la granulation alvéolaire élémentaire, initiale, que nous rencontrons si souvent autour de nodules miliaires plus volumineux et déjà organisés.

Des bacilles de Koch s'y trouvent, isolés les uns des autres, au nombre de cinq à six par alvéole en moyenne ; chacun d'entre eux est inclus dans le corps protoplasmique d'une des cellules rondes qui bourrent la cavité alvéolaire.

Autour de ces granulations, le parenchyme pulmonaire est le siège d'une congestion intense. Les capillaires bourrés d'hématies se rompent çà et là dans une cavité alvéolaire. On trouve le témoin de cette véritable apoplexie pulmonaire parcellaire dans la présence de très nombreuses cellules « cardiaques ». On voit celles-ci se détacher de la paroi de l'alvéole, augmenter de volume, pour finir, chargées de pigment, par tomber dans la cavité alvéolaire.

Les vaisseaux, bien que congestionnés, et les bronches sont intacts. Sous la plèvre se voient des nodules arrondis beaucoup plus volumineux que les granulations situées en plein parenchyme. Elles sont constituées cependant de la même façon par de volumineuses cellules rondes intactes, à la périphérie du nodule, et isolées, fondues en une masse caséeuse en son centre, dans lequel se voient de nombreux bacilles.

Ce nodule, remarquablement arrondi, est limité par un tissu conjonctif dense, séparé des alvéoles sous-pleuraux par une ligne à peu près continue de tissu élastique. Il semble que ces nodules soient développés au sein de lymphatiques sous-pleuraux très dilatés.

Cette disposition et la conclusion qui en découle se retrouvent dans des formations tout analogues, disposées au voisinage immédiat de gros vaisseaux ou de bronches cartilagineuses juxta-hilaires. Ici encore, nodules à centre caséeux riche en bacilles constitués exclusivement par de volumineuses cellules rondes.

Le tissu conjonctif adulte qui limite de tels nodules est lui-même extrêmement développé et prolifère entre les lobules pulmonaires ; les vaisseaux, les bronches sont entourés d'une atmosphère conjonctive très large ; au milieu d'elle se voient, tout contre les conduits aériens ou sanguins, des fentes ovalaires ou arrondies, revêtues d'un endothélium, bourrées de cellules rondes, parmi lesquelles nous avons pu trouver quelques bacilles (fig. 40 et 41).

Le foyer ulcéro-caséeux de la base s'est révélé, histologiquement, un foyer pneumonique banal sans aucune formation giganti-cellulaire.

Dans le foie, dans la rate, elles ont, pour l'immense majorité d'entre elles tout au moins, le même aspect.

La plupart des granulations spléniques sont constituées — *mutatis mutandis* — comme celles du poumon, par de volumineuses cellules rondes qu'on voit se détacher du réticulum splénique. Le centre est caséifié et nous y avons trouvé de très nombreux bacilles.

On peut voir à leur périphérie, en beaucoup de points, un réseau de fibrine très abondant.

Quelques-unes d'entre elles cependant, rares à la vérité, sont infiltrées de quelques fibrilles collagènes et constituent des follicules épithélio-giganti-cellulaires typiques entourés d'une zone lymphoïde, à centre caséeux non bacillifère.

En somme, tuberculose de primo-infection chez l'adulte, d'évolution rapide, avec dissémination miliaire. Lésions très particulières, faites en partie de nodules lymphatiques, n'ayant aucune tendance à l'organisation folliculaire, même dans les viscères « pleins ».

OBSERVATION XII

(Inédite. — Documentation clinique recueillie dans le service de M. le docteur Bensaude, grâce à l'amabilité de M. le docteur Cain et de mon collègue Horovitz.)

Tuberculose miliaire généralisée. Tuberculose méningée. Durée impossible à préciser. Lésions folliculaires.

M^me^ B... (Louise), âgée de vingt-sept ans, infirmière de l'Assistance publique, entre à l'hôpital Saint-Antoine le 11 avril 1929.

Depuis un an, elle a présenté toute une série de phénomènes pathologiques dont la relation aide beaucoup à l'intelligence de son état actuel.

Née à terme, de parents encore bien portants, âgés respectivement de soixante et de quarante-huit ans, elle a eu une enfance dépourvue de maladies sérieuses, comme d'ailleurs ses deux frères et sa sœur, qui sont en parfaite santé.

Mariée à dix-neuf ans, elle a eu, peu après, deux enfants nés à terme : l'aîné est mort à quatorze mois de méningite tuberculeuse, le second est chétif.

Son mari, qui avait toujours été « fragile », qui toussait depuis plusieurs années, est mort en janvier 1928 tuberculeux.

Seule, dès lors, pour élever l'enfant qui lui restait, elle fait des travaux de couture à la maison, tout en continuant son travail quotidien à l'hôpital.

Au début de juin 1928, elle présente une angine d'aspect tout d'abord phlegmoneux, mais dont la nature diphtérique, bientôt reconnue, nécessite son envoi à l'hôpital Claude-Bernard, où elle entre le 11 juin. Il s'agit d'une forme fort grave, suivie d'une paralysie du voile précoce, puis d'une convalescence longue, traînante, avec asthénie et pâleur. Ce n'est que le 15 août que, incomplètement guérie d'ailleurs, elle part se reposer chez ses parents, dans l'Ardèche ; la paralysie diphtérique, jusque-là localisée au voile du palais, se généralise bientôt aux membres inférieurs, aux membres supérieurs et aux yeux. Le retour à la normale fut long ; il fallut vaincre les raideurs articulaires, « apprendre à nouveau à marcher ». Le 15 décembre, la convalescente revient à Paris pour s'y reposer encore quelques semaines avant de reprendre son travail. Au lieu de l'embonpoint qu'elle espérait, elle constate dès les premiers jours de janvier 1929 qu'elle maigrit ; elle sent ses forces diminuer ; elle perd l'appétit et ressent bientôt, à la base gauche du thorax, une douleur tenace réveillée par la toux et la respiration. Fébricitante depuis quelques jours, elle se décide à entrer à l'hôpital Bichat le 25 janvier 1929. On y constate l'existence d'une « pleurésie sèche », dit la malade ; on ne fait pas de ponction exploratrice. Le 28 février, M^me^ R... rentre chez elle, mal remise, fatiguée, sujette à de petites quintes d'une toux sèche qui ramène cependant le matin une minime expectoration ; elle reprend pourtant au mois de mars un peu de poids, de forces et d'appétit, et, lasse de l'inaction et de la solitude, elle recommence son service d'infirmière à l'hôpital Saint-Antoine, dans le service du docteur Bensaude, le 1^er^ avril.

La fatigue, le chagrin, les soucis, la contagion aussi, contemporains de la maladie de son mari, une diphtérie si grave, n'expliquaient que trop la pleurésie présentée en janvier ; celle-ci n'était elle-même que le signe avant-coureur de la généralisation imminente. Le 4 avril, à 9 heures du matin, alors qu'elle préparait dans le service le repas des malades, elle sent brusquement que son bras droit ne peut plus la servir ; en même temps, elle s'arrête, défaille et lâche la pile d'assiettes qu'elle tient à ce moment. Attribuant cet incident à la fatigue non encore réparée de la maladie passée, elle continue son service. Dans l'après-midi, alors qu'elle le quitte, elle est reprise dans l'escalier des mêmes phénomènes que le matin, qui se reproduisent pour la troisième fois le soir, alors qu'elle est couchée. Le début s'en fait à la main par une sensation de raideur particulière, les doigts sont fléchis, invinciblement ; la contraction envahit bientôt l'avant-bras, puis le bras, sans qu'aucune secousse clonique survienne ; peu après, la face est prise à son tour, alors que la main est déjà redevenue normale ; des douleurs surviennent en même temps, dans toute la moitié droite de la tête, variables en intensité, simple gêne ou sensation d'arrachement du cuir chevelu, accompagnées d'une sudation plus ou moins importante de l'hémiface droite ; la parole devient difficile, bégayante et inintelli-

gible ; une sensation de défaillance subite immobilise la malade sur place. Tout est terminé en dix minutes au plus. Il s'agit, en somme, de crises jacksonniennes caractéristiques, toniques, à type facio-brachial.

Les jours suivants, les crises se répètent, à raison de trois ou quatre par jour. Une diminution nette de la force musculaire persiste bientôt dans leur intervalle ; chacune d'elles augmente le déficit moteur, qui, limité tout d'abord à la main, s'étend en quelques jours à l'avant-bras, puis au bras.

Le 11 avril, sept jours après le début des crises, M^me^ R... entre à Saint-Antoine dans le service où elle travaillait.

Il existe une diminution considérable de la force segmentaire au membre supérieur droit, prédominante à son extrémité distale. Les réflexes tendineux y sont exagérés, la sensibilité, normale aux trois modes. Ces signes orientent vers l'idée d'une lésion encéphalique en foyer.

L'examen oculaire ne permet de révéler ni anomalie du réflexe photomoteur, ni paralysie, ni nystagmus, ni anomalie du fond d'œil, ni diminution de l'acuité visuelle.

Une séro-réaction de Wassermann se montre fortement positive.

Malgré cette donnée biologique, dont la sanction consiste en injections intraveineuses de cyanure d'hydrargyre commencées aussitôt, le diagnostic est porté de tuberculose méningée circonscrite. Tout plaide en sa faveur : les antécédents de la malade, son amaigrissement récent, la fièvre qu'elle présente (37°7 le matin, 38°3 le soir) et surtout l'examen de l'appareil respiratoire ; celui-ci révèle du silence et de la submatité aux deux sommets ; à gauche, la voix est retentissante ; après la toux sont perçus quelques craquements.

Sur un cliché, se voit un semis de taches disséminées dans les deux poumons; quelques-unes d'entre elles, extrêmement fines. sont bien isolées et parfaitement visibles ; la plupart, plus ou moins confluentes, se perdent dans des ombres floues plus diffuses, sans structure nette, qui voilent l'ensemble des plages pulmonaires. Au lobe supérieur gauche existent des opacités volumineuses de broncho-pneumonie.

L'examen bactériologique de quelques particules purulentes expectorées le matin met en évidence de rares bacilles.

Le diagnostic de tuberculose miliaire est donc avéré.

Sous l'influence du gardénal, les crises jacksoniennes cèdent bientôt; la dernière a lieu le 17 avril.

Mais l'état général s'aggrave : la température s'élève jusqu'à 39° le soir, pour présenter des rémissions matutinales à 38. Le 20 avril apparaît de la diarrhée qui succède à une constipation jusque-là opiniâtre. Dans la soirée survient pour la première fois de la céphalée avec un peu de photophobie.

Le 23 avril, le syndrome méningé est complet. Une ponction lombaire pratiquée aussitôt prélève un liquide clair, s'écoulant lentement, contenant 0 gr. 80 d'albumine et cinquante-quatre éléments cellulaires par millimètre cube, presque tous des lymphocytes. Si l'on ne trouve pas de bacilles de Koch à l'examen du culot de centrifugation, une inoculation au cobaye révélera plus tard leur présence dans ce liquide céphalo-rachidien.

La mort survient le 3 mai. La température, après une chute éphémère à 37° le 25 avril, de rémittente était devenue continue et se maintenait depuis huit jours aux environs de 40°.

L'examen anatomique de l'encéphale montre une congestion intense des vaisseaux pie-mériens corticaux, des opalescences périvasculaires à la base et des granulations disséminées, surtout autour des vaisseaux, extrêmement fines,

translucides : au pied de la circonvolution frontale ascendante, une plaque de méningite, large comme un jeton de 1 franc, empiète légèrement sur la circonvolution pariétale ascendante.

Des coupes pratiquées dans le foie, dans les reins, mettent en évidence de nombreuses granulations, dont quelques-unes, plus volumineuses, sont visibles à la surface des organes.

La rate, peu augmentée de volume, est véritablement farcie des mêmes granulations, qu'on retrouve également sur le péritoine.

Les deux poumons, surtout le gauche, s'ils sont libres dans la cage thoracique, dépourvus d'adhérences, ont leur surface recouverte d'un exsudat pseudo-membraneux, mince, opalin, recouvert de quelques gouttes de liquide citrin. Cet exsudat, loin d'être continu à la surface de la plèvre, n'y existe qu'en placards çà et là disposés, reliés entre eux et facilement détachables.

Sur cet exsudat se voient des granulations tuberculeuses en grand nombre. D'autres se devinent sous le feuillet pleural, à la corticalité, se précisent mieux sous les feuillets scissuraux de la plèvre.

A la coupe, c'est l'image habituelle de la dissémination « granulique » : granulations caractéristiques envahissant les deux poumons, disséminées sans ordre apparent, parfois confluentes. Cependant l'aspect est un peu différent au lobe supérieur et au lobe inférieur, ainsi que nous avons pu si souvent le noter; les formations nodulaires, extrêmement fines aux lobes inférieurs, sont plus volumineuses aux lobes supérieurs; si certaines d'entre elles y ont l'aspect, décrit par Letulle et Bezançon, des « tubercules miliaires », de par leur siège péribronchiolaire, leur confluence en corymbe ou en feuille de trèfle, d'autres ont le contour arrondi, la coloration des « granulations » de la base et n'en diffèrent que par leur taille un peu plus volumineuse. Au sommet gauche existe, parmi des tubercules miliaires un peu plus nombreux, une excavation de la taille d'une noisette.

Histologiquement, toutes les formations nodulaires sont des productions folliculaires typiques à centre caséeux, pourvues de cellules géantes disposées dans un large réseau épithélioïde, entourées de cellules lymphocytaires en grand nombre. La participation alvéolaire est évidente; le contour festonné des nodules, la persistance au centre de ceux-ci d'une charpente élastique, laquelle dessine le réseau alvéolaire, en font foi.

Autour de ces formations nodulaires, les lésions alvéolaires habituelles plus jeunes, ici peu diapédétiques, peu congestives, mais surtout « desquamatives » existent avec une particulière intensité.

Tous ces nodules plurifolliculaires, giganti-cellulaires, n'ont pas une structure identique sur une même coupe. Certains d'entre eux ont leur centre occupé par une large plage caséeuse qui domine en étendue, et de beaucoup, celle de la zone épithélio-giganti-cellulaire. C'est dans ce cas qu'une petite caverne histologique existe auprès et aux dépens d'une bronchiole, dont on reconnaît parfois quelques éléments élastiques plus ou moins persistants.

Dans ces nodules, les colorations électives permettent de voir un réseau fibrineux très riche, disposé par plages alternant avec des plages de nécrose caséeuse totale, l'ensemble formant une véritable mosaïque se superposant sans doute à la mosaïque alvéolaire.

Déjà, dans ces nodules volumineux, largement caséifiés, le van Gieson met en évidence de nombreuses fibrilles collagènes, disposées surtout à la périphérie et s'infiltrant entre les éléments organisés du nodule.

Ces deux éléments, caséification et fibrine d'une part, collagène d'autre part,

règlent, suivant la prédominance de l'un ou de l'autre, l'aspect histologique des « granulations ».

C'est ainsi que quelques-unes d'entre elles sont totalement envahies de tissu fibreux, qu'il est impossible de trouver en elles trace de caséification, et qu'elles répondent morphologiquement à ce qu'Aschoff appelle les foyers productifs nodulaires cirrhotiques.

Ces faits histologiques permettent de comprendre qu'à l'examen macroscopique des poumons certains nodules saillants, uniformément translucides, d'une dureté semblable à celle du cartilage, pouvaient être considérés comme le type de « granulations grises » de Bayle.

En somme, dans ce cas, la diversité d'aspect macroscopique répond à une unité histologique. L'immense majorité des éléments bronchio-alvéolaires ont une structure folliculaire.

Est-ce à dire que le tissu interstitiel, que la trame conjonctivo-vasculaire soit ici intacte ? Bien au contraire, dans ce cas, les lésions en sont frappantes.

La densification conjonctive qu'on retrouve autour de chaque nodule bronchio-pneumonique folliculaire, autour et dans chacune de ces « productions accidentelles » existe, systématiquement disposée, autour des axes bronchovasculaires, à un degré plus ou moins accentué suivant les régions considérées. Autour de certaines bronches cartilagineuses même, nous avons pu retrouver des nodules folliculaires noyés dans un tissu conjonctif organisé, dépourvus de toute trace élastique de paroi alvéolaire.

Dans certaines veinules, l'altération segmentaire de l'armature élastique pariétale, la présence d'une endovascularite végétante avec nécrose centrale signe l'atteinte par le virus tuberculeux. Nous avons pu trouver une veine de la base siégeant à côté d'une bronche quasi intacte complètement thrombosée. Dans sa paroi se trouve un nodule folliculaire typique.

Enfin certains nodules bronchio-pneumoniques eux-mêmes sont centrés parfois par une veinule dont persiste, en pleine caséification, l'armature élastique.

Les bacilles tuberculeux que nous avons pu mettre en évidence dans les coupes sont nombreux dans les lésions caséifiées, abondants surtout dans la paroi nécrosée des rares cavernules observées.

Partout ailleurs, malgré l'emploi de diverses techniques effectuées sur de nombreuses coupes, nous n'avons pu en trouver, ni dans les nodules de petite taille ou sclérosés, ni dans les lésions alvéolaires périnodulaires. De fins bâtonnets colorés par le bleu de méthylène nous sont apparus seulement en divers points inclus dans certaines cellules rondes de « desquamation » alvéolaire.

L'intérêt de cette observation réside surtout dans la succession des faits cliniques : contagion, maladie « phtisiogène », surmenage peuvent être invoqués ici pour expliquer la dissémination miliaire. Celle-ci a été précédée par une longue phase d'asthénie, d'amaigrissement, de fièvre, par une pleurésie, toutes choses qui témoignaient déjà de la généralisation

bacillaire. La « granulie » elle-même a été masquée par des manifestations encéphalo-méningées; elle était déjà sans nul doute réalisée depuis quelque temps lorsque celles-ci ont fait leur apparition.

OBSERVATION XIII

(Publiée avec René Huguenin, le 5 juillet 1928, à la Société Anatomique.)

Syndrome typhoïde. Syndrome méningé terminal. Durée : un mois. Lésions exsudatives.

Un Italien de dix-neuf ans entre le 20 janvier 1928 à l'hôpital Saint-Antoine, où il est examiné par M. le docteur Cain. Il est prostré et amaigri; sa température est de 39°; son pouls bat à 88. Il raconte que, après une courte période de malaise, de fatigue générale, d'anorexie, le début de sa maladie a été en somme brusque, dix jours auparavant, marqué par une violente céphalée et une élévation de température à 39°.

Depuis lors, les maux de tête persistent; le malade accuse des vertiges; il ne dort pas; il a des douleurs abdominales, à type de colique, survenant à intervalles réguliers, sans localisation fixe; il est très constipé, ne va à la selle que par lavements. Depuis le début de la maladie, des épistaxis abondantes, tenaces, nécessitant des tamponnements, se sont produites à diverses reprises. L'examen de l'abdomen montre un peu de météorisme et un peu de gargouillement dans la fosse iliaque droite. Le 23 janvier apparaissent quelques taches rosées sur les flancs et à la base du thorax. Un tel tableau, une telle histoire, semblent devoir faire porter le diagnostic de fièvre typhoïde. Cependant, le malade accuse un amaigrissement marqué depuis le début de sa maladie; sa langue est rose et humide; ses urines, relativement abondantes, ne contiennent pas d'albumine, le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés; il n'existe pas de bruits adventices aux bases pulmonaires.

Les résultats du laboratoire viennent rendre plus probable encore le diagnostic tic de granulie qui est posé après l'examen clinique : une hémoculture et deux séro-diagnostics de la fièvre typhoïde, faits le 23 et 25 janvier, se montrent négatifs.

L'évolution confirme ces données. En même temps que la température monte à 40° tous les soirs, alors qu'elle reste à 39° le matin, une dyspnée très vive apparaît le 29 janvier, avec polypnée et battement des ailes du nez ; le pouls s'accélère à 100; la diarrhée fait place à la constipation; la céphalée devient de plus en plus pénible.

Le 3 février, une radiographie permet de constater l'envahissement des deux poumons par un semis de fines taches disséminées. Une cuti-réaction à la tuberculine se montre négative. Peu à peu, l'amaigrissement devient extrême, l'état général s'aggrave; la dyspnée devient intense, à peine calmée par des injections de morphine; des signes méningés nets apparaissent et le malade succombe le 8 février. L'évolution totale de la maladie a duré environ un mois.

L'*autopsie* est faite trente-six heures après la mort. Elle montre une dissémination miliaire dans tous les viscères (foie, rate, reins, encéphale), dont les caractères n'ont dans ce cas rien de particulièrement notable.

Examen anatomique des poumons. — Une coupe frontale passant par le hile, faite dans chacun des deux poumons, montre que l'aspect du lobe supérieur et du lobe inférieur sont totalement différents. Le lobe supérieur présente à la coupe un semis de nodules jaunâtres, si abondant, si riche, que la coloration d'ensemble du lobe se trouve modifiée. Ces nodules sont d'une taille variant de celle d'une tête d'épingle à celle d'un grain de blé. Leur couleur est blanc jaunâtre, beurre frais. Ils sont absolument disséminés, sans qu'on puisse leur trouver une topographie de localisation élective autour des axes broncho-vasculaires. Il en est qui siègent sous la séreuse pleurale et y sont parfaitement visibles, faisant même saillie à la surface de l'organe. Les uns sont bien isolés dans un parenchyme pulmonaire rouge brique; d'autres sont agminés, conglomérés. Si beaucoup de ces formations nodulaires sont intactes, il en est de très nombreuses dont la partie centrale s'est éliminée, formant une minuscule cavité ; ces cavités sont disséminées çà et là, plus ou moins rapprochées, donnant au parenchyme du lobe supérieur un aspect très finement aréolaire, en mie de pain peu levé, un aspect véritablement vermoulu. Le diamètre de ces cavernules n'excède pas 2 millimètres. Leur paroi est formée par une couronne grisâtre, fine, représentant la partie périphérique du nodule dont le centre caséeux s'est éliminé.

Ces lésions représentent exactement l'aspect de la « tuberculose miliaire », dont les éléments correspondent aux « tubercules miliaires » de Laennec.

Au lobe inférieur, l'aspect est complètement différent. Le parenchyme apparaît, là, homogène dans l'ensemble, d'une couleur rouge plus sombre que le lobe supérieur. On n'y retrouve pas de tubercules miliaires, jaunâtres, caséeux. Aucun cavité n'y est visible. Il faut regarder attentivement pour voir, disséminées, des granulations extrêmement fines, délicates, « à la limite de la visibilité ». Leur aspect se montre homogène, grisâtre, translucide. Elles sont si fines, qu'il est difficile de voir que certaines d'entre elles ne sont pas rigoureusement arrondies, mais ovalaires ou même de limite imprécise. Elles sont disséminées dans tout le parenchyme pulmonaire, là encore sans aucune topographie reconnaissable, soit vasculaire, soit bronchique. Elles ont bien l'apparence des granulations miliaires de Laennec et, dans l'ensemble, l'aspect de ce lobe inférieur est celui d'une « granulie ». Cependant, quand on regarde bien le poumon, on voit qu'il présente une coloration bigarrée, ici rosée, là rouge vineux, et que, en dehors des granulations, le parenchyme pulmonaire n'est pas normal. Entre ces lésions si différentes du lobe supérieur et du lobe inférieur, il existe cependant des points de transition. Près de la scissure existent des formations nodulaires de deux ordres : les unes semblables à celles du lobe supérieur, les autres, petites, semblables en volume à celles du lobe inférieur, mais de coloration jaune beurre frais.

Etude histologique. — Dans l'ensemble et à l'œil nu, l'aspect des coupes du lobe supérieur et du lobe inférieur est sensiblement le même. Ici, comme là, se voient des nodules dont le centre apparaît à peu près homogène, plus fortement coloré que la périphérie, qui est mal limitée.

Au lobe supérieur, les nodules sont de contour irrégulier, festonné. Certains d'entre eux sont excavés. Ils sont isolés ou agminés en plages de contour très grossièrement polycyclique. A côté de ces nodules existent des régions à peu

près saines, où l'on voit cependant, çà et là, des alvéoles distendus, constituant de véritables bulles d'emphysème.

Ces nodules sont constitués par des éléments extrêmement différents.

Lorsque les nodules sont petits, ils sont vaguement arrondis et leur centre est nécrotique. Les formations les plus volumineuses sont constituées par plusieurs petits éléments nodulaires irréguliers, agglomérés, englobant chacun plusieurs alvéoles pulmonaires.

Lorsque l'on considère un nodule à un plus fort grossissement, lorsqu'on l'a isolé, peut-être d'une façon un peu abstraite, de tous les éléments qui l'entourent, les lésions alvéolaires apparaissent d'autant plus intenses qu'on va de la périphérie vers le centre.

A la périphérie, les alvéoles présentent des parois épaissies, cheminées par des vaisseaux dilatés, bourrés de globules rouges et feutrés par quelques très fines fibrilles collagènes que les colorations électives permettent de mettre en évidence. Cet épaississement de la paroi alvéolaire apparaît surtout constitué par des cellules extrêmement volumineuses bordant le vaisseau central et alignées, par endroits, d'une façon si parfaite qu'elles forment un véritable revêtement à la cavité alvéolaire. Elles sont dans ce cas cubiques, plus ou moins aplaties; lorsqu'elles sont isolées, elles prennent une forme arrondie. On les voit ici tomber dans la cavité alvéolaire. Leur contour, leurs limites deviennent imprécis; leur noyau devient pycnotique; leurs affinités tinctoriales changent : de basophiles, elles deviennent éosinophiles. Certains alvéoles apparaissent comblés de ces masses cellulaires amorphes, à noyau pycnotique ou lysé complètement, qui, en se conglomérant, forment une plage éosinophile homogène remplissant l'alvéole.

Si l'on se rapproche du centre du nodule, c'est ce dernier aspect qui domine : la paroi alvéolaire s'estompe peu à peu, mais demeure encore visible.

Tout au centre n'existe qu'une masse nécrotique homogène, où se retrouvent çà et là cependant quelques débris nucléaires en pycnose, formée par la confluence des lésions alvéolaires les plus avancées, comme semblent le prouver les débris de tissu élastique, qui restent les témoins de l'architecture disparue.

Au lobe inférieur, les lésions histologiques sont identiques. Là aussi, lésions alvéolaires desquamatives; là aussi, formation par le même processus de nécrose qui est complète au point où les lésions ont débuté, c'est-à-dire au centre du nodule. Les lésions jeunes, alvéolaires, sont cependant ici plus étendues, les plages de nécrose moins larges; il n'existe pas de cavités.

Les colorations des coupes par la méthode de Ziehl permettent de voir de nombreux bacilles tuberculeux.

Leur disposition par rapport aux lésions mérite d'être précisée.

Au lobe inférieur, les bacilles sont rares dans les zones centrales complètement nécrotiques, où aucune architecture n'est plus reconnaissable; ils sont extrêmement nombreux dans la zone intermédiaire, où commence la nécrose, où se voient encore des éléments cellulaires vivants.

Dans les lésions alvéolaires périphériques, jeunes, se retrouvent quelques bacilles ; ils apparaissent au contact des grosses cellules rondes desquamées. Dans quelques-uns de ces éléments se voient un ou deux, ou trois bacilles, et c'est du moment où ils ont phagocyté des bacilles que paraît dater leur nécrose progressive.

Nous n'avons pas trouvé de bacilles dans les vaisseaux ou dans le tissu conjonctif.

Au lobe supérieur, l'élimination par places des zones nécrotiques centrales

permet de constater dans la paroi de ces minuscules cavernes de très nombreux éléments microbiens.

La plupart des bacilles tuberculeux rencontrés sont bien colorés et homogènes. D'autres sont granuleux. En certains points, dans quelques grosses cellules rondes, on trouve quelques fines granulations colorées par la fuchsine, dont on peut se demander si elles ne sont pas des vestiges de corps bacillaires.

Enfin, çà et là, se rencontrent quelques fins bâtonnets colorés en bleu.

« Granulie » et « tuberculose miliaire », à topographie lobaire », tel est le titre que nous avons donné, avec HUGUENIN, à cette observation. Celle-ci montre, plus que toutes les autres, que la structure histologique des nodules miliaires n'est pas particulière suivant chacun des aspects macroscopiques rencontrés.

OBSERVATION XIV

(Inédite. — Service de M. le professeur Bezançon.)

Syndrome asphyxique aïgu, ayant évolué en neuf jours, survenu au cours d'un état de fatigue et d'asthénie durant depuis quinze jours. Lésions exsudatives. Splénisation diffuse.

Mme R..., âgée de trente ans, chapelière, est admise d'urgence à la clinique médicale de l'hôpital Saint-Antoine le 21 janvier 1928 au matin.

Elle est en proie à une dyspnée intense; elle est à demi assise sur son lit, les yeux angoissés, la face un peu cyanosée; ses ailes du nez battent, le nombre de ses respirations atteint 44 par minute. Elle a des quintes de toux sèche. Son pouls, petit, bat à 140; sa température est de 40°2. D'une voix entrecoupée, elle raconte que, le 1er ou le 2 janvier, elle a éprouvé assez brusquement une grande lassitude; quatre ou cinq jours après, elle a commencé à ressentir des frissons, qui la prirent bientôt tous les soirs; malgré cela, malgré la perte complète de l'appétit, malgré l'amaigrissement qu'elle constate bien vite, elle a continué son travail jusqu'au 15 janvier. C'est ce jour-là qu'elle s'est alitée, gênée brusquement pour respirer, avec une température élevée; le diagnostic porté alors fut broncho-pneumonie.

L'examen du thorax, à l'entrée à l'hôpital, ne peut confirmer cette hypothèse : la sonorité est normale partout ; il n'existe qu'un peu de silence respiratoire à la base droite.

Au cœur, très rapide, on note une tendance à l'égalisation des deux silences.

Le foie est augmenté de volume et légèrement douloureux.

La percussion de la rate ne révèle pas de splénomégalie. Les urines sont claires, relativement abondantes, ne contiennent pas d'albumine.

Malgré l'emploi de tonicardiaques, de révulsifs, d'oxygène sous-cutanée, de morphine, malgré les saignées, la dyspnée ne peut être atténuée en quoi que ce soit. Bien plus, elle augmente d'heure en heure. L'oppression devient, le 23 janvier, angoissante : la cyanose se généralise. On perçoit quelques râles sous-crépitants à la base droite ce jour-là. Dans la nuit du 23 au 24, un demi-coma survient, qui met un terme à cette pénible lutte contre une asphyxie

progressive ; il précède de peu la mort; celle-ci arrive le 24, à 19 heures; la température s'était élevée dans la journée à 42°.

Le diagnostic de « granulie à forme suffocante » avait été, la veille de la mort, rendu quasi-évident par un cliché radiographique. Les opacités nodulaires sont cependant, dans ce cas, un peu plus volumineuses que de coutume, moins régulières, de contour beaucoup moins net, estompées dans une atmosphère grisâtre floue; elles paraissent plus nombreuses, plus serrées aux bases.

Un interrogatoire minutieux de la famille n'a permis de retrouver dans les antécédents de la malade aucun incident pathologique qui rappelât, de près ou de loin, la tuberculose. Elle n'a pas eu d'enfant, n'a pas fait d'avortement, ancien ou récent ; son mari, ses parents sont bien portants ; aucune contagion récente n'est connue, qui pût expliquer, chez cette femme de santé antérieurement parfaite, de tels accidents.

A l'autopsie, les deux poumons sont libres d'adhérences : ils sont lourds, congestionnés, rouge vif, volumineux; des mosaïques d'emphysème se voient aux deux lobes supérieurs. De fins nodules blanc jaunâtre se voient sous la séreuse d'enveloppe; nombreux aux lobes supérieurs, ils sont plus espacés aux bases et dans les scissures, où ils sont parfaitement visibles.

A la coupe, le parenchyme pulmonaire apparaît splénisé, de coloration homogène violacée; une grande quantité de sang et de spume s'écoule de la surface de section. Celle-ci est criblée de formations miliaires disposées sans groupement caractéristique. Aux lobes supérieurs, elles ont la taille d'un grain de mil et, bien que nettement arrondies, ont une coloration jaunâtre homogène qui signe leur caséification à peu près totale. Aux lobes inférieurs, elles sont de beaucoup plus fines (tête d'épingle ou moins); leur centre seul est caséeux. Les scissures séparent nettement ces deux aspects macroscopiques, de « tubercules miliaires » aux sommets, de « granulations tuberculeuses » aux bases.

Ce n'est qu'au sommet droit qu'on peut trouver des signes discrets de tuberculose ancienne : un état frisé caractéristique. Il n'y a pas d'adénopathies trachéobronchiques.

Le foie est pâle, gras ; quelques granulations typiques, grises, se voient à la surface et sur les coupes de l'organe. (Poids : 1500 grammes.)

La rate pèse 145 grammes. Elle est ferme. Une trentaine de granulations se voient à sa surface; sa tranche de section, examinée à jour frisant, la montre criblée des mêmes éléments, en si grand nombre qu'elles semblent se toucher et qu'elles lui donnent l'aspect d'un gâteau de semoule. Au pôle inférieur, se voit un tubercule caséeux plus volumineux, nettement arrondi.

Les reins seraient macroscopiquement normaux si l'on ne trouvait, dans la corticale, quelques petits nodules tuberculeux.

Sur la séreuse péritonéale sont disséminées quelques granulations. Les centres nerveux sont macroscopiquement normaux.

L'examen histologique a porté sur de nombreux points du parenchyme pulmonaire. Pour aussi différentes d'aspect qu'elles soient, les lésions se sont montrées au microscope de structure identique.

Les tubercules miliaires des lobes supérieurs sont des nodules « bronchiopneumoniques » englobant, dans une caséification centrale volumineuse, les vaisseaux, les bronches, le réseau alvéolaire, dont on peut reconstituer l'architecture grâce à la persistance des fibres élastiques.

A la périphérie, zone très large d'alvéolite fibrineuse, diapédétique, en voie de caséification, et enfin congestion intense en nappes diffuses, qui s'interposent entre les foyers. Nulle part le parenchyme pulmonaire n'apparaît sain;

les lésions diffuses d'alvéolite et de congestion sont parquetées de nodules caséeux.

Les lésions nodulaires du lobe inférieur, bien que macroscopiquement fort différentes des précédentes, sont de même structure. Mêmes îlots d'alvéolite, même caséification centrale, même absence totale d'organisation folliculaire. Mais les nodules sont de taille beaucoup plus petite; le tissu pulmonaire qui les sépare est, dans l'ensemble, beaucoup moins altéré. Ce fait ne tient qu'à la plus grande distance qui sépare les « granulations » les unes des autres, car les mêmes phénomènes de congestion avec hémorragie intra-alvéolaire, de diapédèse, de « desquamation » des cellules du revêtement alvéolaire s'y retrouvent néanmoins.

Çà et là, on peut voir des veines ou des artérioles dont la paroi est effondrée par un foyer caséeux qui semble s'y être développé. Ce siège ne change nullement la structure histologique du nodule, qui reste du type « exsudatif ».

Dans la rate, de très fines granulations très nombreuses se voient : aucune d'elles n'est folliculaire. Toutes sont constituées par un centre caséeux entouré de fibrine, de leucocytes et de grosses cellules réticulaires de la rate devenues arrondies, acidophiles comme les cellules alvéolaires pulmonaires desquamées; l'apparition de fibrilles collagènes est cependant plus fréquente et plus importante dans la rate que dans le poumon.

Ni dans le rein, ni dans le foie, les granulations ne revêtent non plus le type folliculaire.

L'étude histo-bactériologique de ces lésions montre que de très nombreux bacilles de Koch s'y trouvent avec la topographie habituellement rencontrée.

Tel est le type de la forme exsudative pure de la granulie. Elle constitue ici, comme à l'habitude, le substratum d'une forme d'évolution extrêmement rapide, avec manifestations asphyxiques.

OBSERVATION XV

(Inédite. — Documentation clinique recueillie dans le service de M. le docteur Boidin.)

Dissémination miliaire *post abortum*.
Syndrome typhoïde. Durée imprécise (un mois environ). Lésions folliculaires.

Une jeune femme de vingt-neuf ans entre à l'hôpital Tenon le 10 février 1929 pour une « grippe ». Elle a un bon état général ; le léger embonpoint qu'elle présente, les couleurs de son visage, ne peuvent faire soupçonner au premier abord la gravité de sa maladie.

Sa température est à 40°; elle a un peu d'enchifrènement, une légère douleur à la déglutition; elle tousse de temps en temps, mais ne crache pas; elle est un peu prostrée.

Tous ces phénomènes ont débuté brusquement, avec des frissons, deux jours auparavant. Et l'on serait tenté de penser qu'il s'agit bien d'une simple grippe, dont les cas sont si nombreux actuellement.

Mais la malade raconte que, depuis un avortement survenu dans les derniers

jours de décembre 1928, elle est fatiguée, abattue, peu en train; c'est avec peine qu'elle s'occupe de son ménage; elle dort mal la nuit et n'a pas d'appétit. Les manifestations si récentes qui l'amènent à l'hôpital ne sont, pour elle, que l'aggravation de cet état antérieur.

Avant la fausse couche — qu'elle « regrette bien » — sa santé avait été parfaite. Jamais elle n'avait toussé, jamais elle n'avait dû s'aliter longtemps. De ses ascendants, elle ne sait pas grand'chose. Son mari est bien portant.

Outre les symptômes signalés plus haut, la malade présente de la diarrhée. Mais l'examen somatique ne révèle aucun signe pathologique, ni abdominal, ni pulmonaire, ni nerveux. Le foie et la rate sont normaux. Le pouls bat à 100. La tension artérielle est de 11-7. Les urines sont claires et ne contiennent pas d'albumine.

A cause de la diarrhée, de la haute température, on fait une hémoculture ; elle reste stérile.

Dans les jours suivants, la température se maintient entre 39° et 40°. Les symptômes rhino-pharyngés ont disparu, mais la toux est devenue un peu plus fréquente et une légère expectoration muqueuse survient. Deux examens bactériologiques en sont faits après homogénéisation; ils ne révèlent pas de bacilles de Koch.

Ce n'est que le 21 février que, pour la première fois, l'auscultation fait découvrir des signes pulmonaires : petit foyer de râles fins, perçus dans l'aisselle droite et sous-la clavicule correspondante.

Ce foyer persiste quelques jours, puis s'étend un peu; les râles deviennent plus humides. Le 26 février, des râles secs disséminés sont entendus à gauche.

Une radiographie faite le lendemain dévoile la vérité, qui commençait à se faire jour ; les deux poumons sont criblés d'un innombrable semis de fines opacités, si serrées, si ténues, que leur ensemble forme dans les deux poumons un véritable voile diffus, mais d'aspect « sablonneux ». Elles sont moins nombreuses, mieux limitées, un peu plus volumineuses aux sommets, qui sont dans l'ensemble plus clairs. Les deux coupoles diaphragmatiques ont un contour net et régulier; les sinus costo-diaphragmatiques sont aigus, aussi translucides que le reste des plages pulmonaires (planche III, fig. 5 et 6).

Sur le hile droit, se projetant sur l'ombre de la partie postérieure de la huitième côte, se voit une opacité arrondie, volumineuse, mais peu intense.

L'évolution, de ce jour, durera encore deux semaines.

On assiste à l'altération progressive, encore que tardive, de l'état général.

Les signes physiques pulmonaires ne changent pas; il n'existe que quelques râles secs disséminés et un petit foyer de sous-crépitants dans l'aisselle droite.

Dans les premiers jours de mars, un peu de dyspnée apparaît, qui s'accroît jusqu'à la mort et s'accompagne de cyanose discrète des extrémités.

La température reste élevée, oscille entre 38°5 et 40°.

Des examens répétés de l'expectoration, toujours très peu abondante, ne peuvent y mettre en évidence de bacilles tuberculeux.

Une cutiréaction tuberculinique se montre faiblement positive.

Le 7 mars apparaissent de la céphalée, un peu de délire nocturne, un peu de prostration, sans que l'examen physique puisse trouver le moindre signe de la série méningée. La mort survient le 12 mars, un mois après l'entrée à l'hôpital et le début de la fièvre, deux mois et demi après les premiers malaises.

Jusqu'au bout, la malade est restée euphorique.

A l'autopsie, les deux poumons sont parsemés de nodules très petits, arrondis, isolés, grisâtres, d'égal volume, disposés dans un parenchyme par ailleurs à peu

près sain. Un foyer caséeux enkysté, arrondi, se voit à la partie interne du lobe inférieur droit.

Dans la rate, dans les reins, on trouve les mêmes granulations ; le rein droit présente à son pôle supérieur un foyer caséeux irrégulièrement arrondi; cette lésion, qui paraît assez ancienne, n'a jamais été soupçonnée cliniquement.

Le foie est volumineux, gras; on ne peut y voir de nodules tuberculeux non plus sur les méninges encéphaliques, dont l'examen histologique révèlera plus tard l'intégrité.

Les nodules pulmonaires sont tous histologiquement constitués par de petits îlots folliculaires d'alvéolite, à centre caséeux.

Des bacilles de Koch peuvent se voir, en très petit nombre, dans la caséification centrale.

Toutes les « granulations » sont ainsi constituées.

Le parenchyme pulmonaire qui les entoure est le siège d'une congestion légère qui dilate les capillaires interalvéolaires.

Les bronches, de quelque volume qu'elles soient, sont remarquablement intactes : ce n'est que lorsqu'elles sont en contact immédiat avec un nodule caséifié qu'elles sont altérées suivant le processus suivant : desquamation de l'épithélium, infiltration de la paroi par des polynucléaires, caséification de dehors en dedans ; il ne s'agit jamais que de bronchioles acineuses. Les bronches plus volumineuses, paraissent remarquablement protégées par leur adventice.

Le foyer du lobe inférieur du poumon droit est un foyer pneumonique : caséification massive, totale, homogène, parquetée de la mosaïque élastique encore persistante par places ; envahissement déjà fort important par des fibres collagènes; début d'organisation folliculaire à la périphérie; bacilles extrêmement rares.

Il s'agit ici d'un cas de tuberculose miliaire *post abortum* ; malgré cette circonstance, qui se trouve parfois, pour Huebschmann et Arnold, à l'origine des formes exsudatives, tous les nodules miliaires sont ici du type folliculaire.

OBSERVATION XVI

(Inédite. — Recueillie dans le service de M. le professeur Bezançon.)

Syndrome typhoïde. Tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse ancienne. Lésions exsudatives.

Le nommé J... (Louis), âgé de cinquante-trois ans, entre à l'hôpital Saint-Antoine le 11 mai 1929. Seul dans la vie, sans foyer, il dépensait au cabaret presque toutes les ressources que lui procurait son travail de tailleur de pierre. Son habitus, sa manière de parler et aussi les stigmates qu'on en trouvera chez lui, au cours de l'examen, font suffisamment foi de ses habitudes alcooliques. Depuis son service militaire actif, pendant lequel une « bronchite » le fit hospitaliser pendant deux mois, il a toujours été bien portant. Quatre années de guerre n'ont pas altéré sa santé; jamais, depuis, une indisposition quel-

conque ne l'a obligé à quitter son travail. Cependant, au mois de janvier 1929, à la suite d'un coryza, il se met à tousser et crache pendant trois semaines. Tout est rentré dans l'ordre depuis longtemps lorsque, vers le milieu d'avril, il ressent des douleurs thoraciques bilatérales qui lui donnent une sensation d'oppression assez pénible.

Elles ont pendant quelques jours une acuité assez intense, puis se calment. Notre malade ne cesse pas son travail « pour si peu », d'autant qu'il ne tousse pas, qu'il ne maigrit pas et qu'il mange du même appétit.

Le 9 mai, brusquement, le matin, peu après le réveil, la douleur reprend, toujours bilatérale, mais très intense, gênant la respiration; des frissons surviennent très violents. La nuit suivante se passe sans sommeil, dans l'angoisse que provoque la douleur thoracique.

Lorsque nous voyons le malade à l'hôpital, le surlendemain, il est abattu, légèrement trémulent, mais non délirant. Son facies est vultueux, discrètement cyanosé.

La température est à 40°3; le pouls à 120, mou, mais régulier; la langue est saburrale, mais humide.

Une toux pénible, quinteuse, ne ramène que quelques crachats muqueux peu abondants. Les mouvements respiratoires sont difficiles et rapides (32 respirations par minute).

L'auscultation du thorax ne révèle qu'une rudesse respiratoire particulière et quelques râles fins après la toux, sous l'épine de l'omoplate gauche et dans l'aisselle correspondante, sans qu'il existe en ces points, ni modification de la sonorité, ni modification des vibrations vocales.

L'examen des autres appareils ne révèle rien de bien notable, hormis l'hypertrophie un peu douloureuse du foie.

La tension artérielle est à 6,5-10. Les urines, rares (500 centimètres cubes par jour), ne contiennent pas d'albumine. Malgré l'absence de signes en foyer bien nets, malgré l'aspect de l'expectoration, le diagnostic le plus probable semble celui de pneumonie aiguë; il semble confirmé, les deux ou trois jours suivants, par l'allure de la courbe thermique qui, bien que tombée à 39°, s'y maintient en plateau.

Mais l'adynamie du malade, sa cyanose discrète, la torpeur dans laquelle il est tombé depuis son entrée à l'hôpital, incitent à pratiquer une hémoculture qui se montrera négative. Une radiographie est faite le 15 mai. Elle montre deux volumineuses opacités. L'une, au hile gauche, est de contour irrégulier; deux bandes linéaires en partent, l'une presque verticale vers le sommet, l'autre presque horizontale vers la corticalité, qu'elle n'atteint pas.

L'autre opacité est beaucoup plus étendue; véritable bande verticale, elle double le bord droit du cœur, auquel elle répond par son bord interne. En dehors, elle présente un contour polycyclique. Elle est d'inégale intensité suivant les points considérés; en dedans, elle est éclairée par le passage de la bronche souche droite faisant suite à la trachée déviée à droite; en dehors, elle est constituée par une série de nodules arrondis, volumineux, très opaques, qui donnent au bord externe son contour polycyclique.

Partout ailleurs, les deux champs pulmonaires présentent un aspect particulier. Un fin réseau s'y dessine, à mailles très petites sur lesquelles se disposent une multitude extrême de taches extrêmement fines qui, en maint endroit, confluent pour réaliser des opacités plus volumineuses ou des images linéaires.

Devant cet aspect radiologique, nous n'avons pu d'emblée poser le diagnostic de « granulie » en toute certitude. Mais les volumineuses opacités juxta-hilaires,

droite et gauche, n'ont pu manquer de nous faire réformer notre opinion première concernant ce malade.

Quatre examens de crachats sont faits successivement entre le 17 mai et le 27 mai, après administration d'iodure de potassium, après homogénéisation : ils sont tous négatifs. Cependant, sans que les signes pulmonaires se modifient en quoi que ce soit, l'état s'aggrave rapidement. La température oscille peu autour de 39°, 39°5.

La cyanose augmente; une diarrhée abondante apparaît le 18 mai, qui ne cessera que momentanément deux ou trois jours après ; l'abdomen est météorisé, la rate volumineuse.

Malgré cet état, notre malade reste euphorique; il sort de sa torpeur lorsqu'on l'interroge, ne s'inquiète pas de son état et réclame à manger.

Le 28 mai, un examen de sang donne les résultats suivants :

Hémoglobine	90 %
Hématies	3.640.000
Leucocytes	4.400

dont, pour 100 :

Polynucléaires neutrophiles.....	77
Polynucléaires éosinophiles	1
Lymphocytes et moyens mononucléaires..	11
Grands mononucléaires.....	2
Monocytes	9

Le 29 mai, une céphalée intense, une raideur de la nuque et une torpeur subcomateuse constituent les faits nouveaux. Le 30, le malade est délirant, agité, trémulent, et aussi très cyanosé.

Le 1er juin, il succombe après avoir présenté une crise comitiale de courte durée.

A lautopsie, faite 24 heures après la mort, nous faisons, sur les différents viscères, les constatations habituelles en cas de granulie généralisée :

Foie en dégénérescence graisseuse, pesant 1560 grammes ; à sa surface se voient, çà et là, quelques granulations; à la coupe, celles-ci apparaissent plus nombreuses; quelques formations tuberculeuses, plus volumineuses, sont colorées en jaune verdâtre par la bile. Au hile, entre les canaux hépatiques, existent trois ou quatre ganglions de la grosseur d'un pois, non caséeux.

Rate volumineuse (320 grammes). D'innombrables granulations grises, agminées, parfois confluentes, centrées par un point jaunâtre, donnent à la coupe l'aspect habituel si particulier. Ganglions au hile de la rate.

Reins parsemés de granulations siégeant presque exclusivement dans la corticale.

Quelques granulations se voient sur le mésentère.

Les poumons sont volumineux, grisâtres, très anthracosiques. L'emphysème dessine à leur surface sa mosaïque, surtout aux lobes supérieurs. Ils sont libres, ou à peu près, d'adhérences; quelques-unes existent, cependant, autour du bord antérieur du poumon droit; elles sont faciles à rompre et l'extériorisation des poumons est très aisée.

A la coupe des poumons, granulations disséminées çà et là, moins nombreuses que dans beaucoup d'autres cas; disposées sans ordre apparent, elles sont grises, tranchent peu sur la coloration uniformément grisâtre des lobes supérieurs,

sont beaucoup mieux visibles aux lobes inférieurs, qui sont le siège d'une congestion assez intense. Le lobe supérieur du poumon gauche est partiellement occupé par des lésions ulcéro-caséeuses manifestes, par de gros tubercules bronchio-pneumoniques entourés d'une zone de splénisation, confluant en un point dont le centre est occupé par une cavernule (fig. 14).

Il semble tout entier rétracté sur ces lésions, dur, parsemé de traînées grisâtres, surchargé de dépôts anthracosiques, réalisant l'aspect de la pneumonie ardoisée de Letulle.

L'examen histologique a porté sur les différents organes.

Les coupes de fragments de foie ont montré que cet organe, d'ailleurs en dégénérescence graisseuse, est envahi par un nombre considérable de nodules tuberculeux extrêmement petits, réduits le plus souvent à un seul follicule giganti-cellulaire. Le centre de ces follicules est toujours occupé par une petite masse caséeuse, autour de laquelle les colorations électives révèlent la présence d'une quantité souvent importante de fibrine.

Les lésions nodulaires pulmonaires se sont révélées toutes bronchio-pneumoniques, du type « exsudatif » d'Aschoff, sans production folliculaire : caséification centrale pluri-alvéolaire, juxta-bronchiolaire parfois, entourée d'une zone de lésions alvéolaires plus jeunes : celles-ci consistent, comme d'habitude, en « desquamation » alvéolaire, en apports leucocytaires plus ou moins importants, en exsudation fibrineuse.

La fibrine est ici particulièrement abondante. Elle est parfois disposée en réseau au centre de l'alvéole; le plus souvent, prenant un aspect que nous avons maintes fois retrouvé dans d'autres cas, elle est condensée contre la paroi alvéolaire qu'elle double, en lui constituant un véritable revêtement continu, tandis que le centre, à peu près libre, ne contient que quelques rares leucocytes et une ou deux cellules rondes alvéolaires émigrées.

Les bronchioles avoisinant de tels îlots « bronchio-pneumoniques » sont toujours considérablement lésées : leur paroi est détruite, hormis quelques éléments élastiques, par le processus de caséification; leur lumière est souvent comblée, ou à peu près, par une masse caséeuse plus ou moins volumineuse.

Au voisinage de ces îlots bronchio-pneumoniques nettement arrondis existent de véritables zones d'alvéolite diapédétique à polynucléaires. Signalons enfin qu'en certains points, aux bases pulmonaires, un œdème assez diffus, une congestion intense des vaisseaux et des capillaires alvéolaires, des raptus hémorragiques disséminés, la présence de grandes cellules bourrées de pigment ocre, altèrent profondément le parenchyme pulmonaire qui sépare les nodules tuberculeux. Mais cette apoplexie pulmonaire n'est pas ici suffisamment systématisée autour d'eux pour que l'on puisse, sans discussion, en faire une conséquence directe, locale, du développement des tubercules.

Ce n'est qu'après un examen très prolongé des coupes, après action de la fuchsine basique phéniquée, que nous avons pu découvrir en quelques points des bacilles tuberculeux, rarement isolés, le plus souvent groupés par trois ou quatre, dans la zone périphérique, d'alvéolite en évolution, des îlots tuberculeux.

OBSERVATION XVII

(Inédite. — Documentation clinique et anatomique recueillie dans le service de M. le docteur Chiray par notre ami Albot.)

Tuberculose ulcéro-caséeuse cliniquement guérie. Méningite un an après avec dissémination miliaire. Lésions mixtes.

D... (Eug.), âgé de vingt-quatre ans, représentant de commerce, bien portant jusqu'alors, a présenté en janvier 1927 le début bruyant d'une tuberculose pulmonaire évolutive : fièvre, toux, expectoration bacillifère. Au bout d'un mois, il avait maigri de 11 kilos, mais sa température ne dépassait plus 38°.

Après un séjour de six mois en sanatorium, il a repris son poids, sa température est normale, il se sent bien, il ne tousse plus, son expectoration n'est plus bacillifère. Il reprend ses occupations jusqu'au 1er février 1928.

Ce jour-là, des frissons, une fatigue intense l'obligent à s'aliter. Sa température s'élève à 40°; il tousse, il a des douleurs thoraciques vagues.

Huit jours après, une céphalée extrêmement violente apparaît; des vomissements surviennent, qui persistent quatre ou cinq jours, et une constipation opiniâtre.

Le 15 février, le malade est admis à l'hôpital.

On le trouve couché en chien de fusil, se plaignant de la tête, un peu agité; il a des envies impérieuses d'uriner survenant à intervalles très courts, n'aboutissant qu'à l'émission de quelques gouttes d'urine; un volumineux globe vésical rend évidente la rétention d'urine.

Les contractures sont des plus nettes ; les réflexes tendineux sont exagérés; il existe un signe de Babinski bilatéral.

La température est à 38°; le pouls bat à 60. L'examen des poumons montre aux deux sommets submatité et rudesse, mais pas de bruits surajoutés. Le foie est volumineux, légèrement douloureux. La tension artérielle est à 10-7.

Un examen du thorax à l'écran ne révèle aucune image pathologique en dehors d'un léger voile sous la clavicule gauche, assez peu étendu. Il n'est pas fait de cliché. L'examen bactériologique de l'expectoration, fort peu abondante d'ailleurs, n'y peut mettre en évidence de bacilles tuberculeux (un seul examen est pratiqué).

Pour diverses raisons, on n'a pu faire de ponction lombaire. Le diagnostic de méningite tuberculeuse est néanmoins certain.

Le 19 février, les sphincters deviennent incontinents, le pouls est très ralenti (50 par minute), instable d'ailleurs; le malade tombe bientôt dans le coma. Il meurt le 26 février, moins d'un mois après le début clinique des accidents.

L'autopsie est faite trente-six heures après la mort. Elle révèle des lésions tuberculeuses méningées caractéristiques.

Le foie et la rate sont parsemés de quelques granulations.

Dans chacun des deux poumons se voit une caverne en plein lobe supérieur, vide, à parois épaisses, scléreuses, entourée d'une zone de parenchyme pulmonaire sclérosée, dure, dans laquelle, en certains points, se retrouve l'aspect le plus typique de la pneumonie ardoisée.

En dehors de ces lésions excavées anciennes, les deux poumons présentent de fines lésions nodulaires disséminées.

Histologiquement, certains des nodules miliaires se sont révélés du type exsudatif pur.

D'autres, au contraire, les plus nombreux de beaucoup, constituent des nodules « acino-productifs » typiques plus ou moins volumineux, pourvus de cellules géantes, entourés d'une zone d'infiltration lymphoïde et plasmocytaire très riche en fibres collagènes.

Toutes ces lésions nodulaires se trouvent dans un parenchyme qui paraît dans l'ensemble à peu près sain.

Les capillaires interalvéolaires sont cependant congestionnés au point que de petites hémorragies se font en certains points dans un petit groupe d'alvéoles et, çà et là, on voit, dans un alvéole, une cellule de revêtement en voie de libération. En d'autres points, des amas intra-alvéolaires de grandes cellules rondes, bourrées de pigment ocre, témoignent bien de ce processus d'apoplexie discrète.

Ailleurs, le parenchyme pulmonaire est méconnaissable : le processus interstitiel de congestion, d'infiltration et de sclérose discrète interalvéolaire, que nous avons rencontré dans maintes observations, est ici particulièrement net et étendu. Dans les régions où il est développé au maximum, les alvéoles qu'il enserre sont revêtus sur tout leur pourtour d'un épithélium cubique qui leur donne l'aspect adénomateux.

Nous n'avons pu trouver que de rares bacilles de Koch dans le caséum central des nodules exsudatifs ; les nodules productifs n'en contiennent pas, pas plus que les lésions interstitielles.

Dans la rate, dans le foie, l'étude histologique révèle quelques follicules tuberculeux assez rares, isolés ou confluents.

OBSERVATION XVIII

(Publiée avec MM. Marquézy et Bucquoy à la Société de Pédiatrie, en janvier 1930.)

Dissémination miliaire avec syndrome typhoïde et quelques signes thoraciques. Guérison clinique. Apyrexie et reprise de poids pendant deux mois. Méningite terminale. Durée totale : quatre mois. Anatomiquement : sclérose pulmonaire systématique, nodules folliculaires ou fibreux.

La jeune St... (Jeanne), âgée de douze ans, entre à l'hôpital Trousseau le 5 juin 1929.

Elle se plaint d'un mal à la tête continu qui l'empêche de dormir, et de douleurs abdominales à type de colique sans localisation précise.

Elle est éveillée, répond nettement aux questions; elle est un peu pâle, un peu amaigrie, ses pommettes sont rouges, sa langue est saburrale. Sa température est à 40°; son pouls bat à 100.

L'interrogatoire de l'entourage apprend que la maladie a débuté le 15 mai, après quelques jours de fatigue, mais, en somme, brusquement, par de la céphalée, des frissons et des douleurs abdominales. La température n'a pas été prise régulièrement depuis trois semaines, mais l'on a constaté plusieurs fois une fièvre élevée; la malade tousse un peu depuis quelques jours.

Son enfance a été exempte d'accidents graves; elle a eu la coqueluche à l'âge de deux ans; à neuf ans, un peu chétive, un peu maigre, elle a été envoyée pour plusieurs mois à Hendaye; elle y a eu la rougeole et la diphtérie, mais elle en est revenue florissante et, depuis ce temps, « ne manque jamais l'école ».

Sa mère, bien portante, a eu treize enfants; cinq sont morts, dont un à l'âge de trois ans et demi, de péritonite tuberculeuse; les frères et sœurs de la malade sont tous en parfaite santé. Son père est en traitement à l'hôpital Tenon pour des rhumatismes.

L'examen de l'abdomen ne montre ni ballonnement, ni taches rosées; le foie est un peu gros et douloureux.

La rate n'est pas augmentée de volume. L'exploration des divers appareils, l'auscultation des poumons en particulier, ne révèle pas de signes pathologiques.

La tension artérielle est de 11-8.

Les urines, relativement abondantes (un litre) et claires, ne contiennent pas d'albumine. Malgré la pauvreté des signes, malgré les anomalies du tableau clinique, l'absence de toute autre donnée, on pense qu'il s'agit d'une fièvre typhoïde. Un contrôle sérologique en est fait; il se montre négatif, cependant qu'une cuti-réaction tuberculinique est, le 7 juin, fortement positive.

Dès le lendemain de l'entrée à l'hôpital, de larges irrégularités thermiques surviennent. La température tombe un moment à 37°, s'y maintient vingt-quatre heures, pour atteindre à nouveau 40° le 12 juin. Ce jour-là, on constate qu'un amaigrissement de plus d'un kilo s'est produit depuis l'entrée. La malade est gaie; elle ne se plaint de rien; elle ne tousse pas. Mais l'examen du thorax révèle de la submatité au sommet droit; le murmure vésiculaire y est diminué, l'expiration prolongée; dans l'aisselle du même côté, on entend quelques râles secs; à gauche, la respiration est normale, un peu rude cependant au sommet.

Sur ces signes physiques discrets, malgré l'absence de tout symptôme fonctionnel, l'hypothèse de tuberculose évolutive trouve enfin une base. Une radiographie finit d'éclairer le diagnostic. Dès la première vue d'ensemble, elle montre les deux champs pulmonaires mouchetés par la dissémination miliaire la plus généralisée, la plus délicate aussi et la plus fine qui soit. Les nodules sont bien séparés les uns des autres ou constituent, par leur confluence apparente, des réseaux à trame plus ou moins grossière. Les coupoles diaphragmatiques sont nettement dessinées et parfaitement régulières; il en est de même de l'ombre cardio-aortique. Nulle opacité plus volumineuse n'existe, si ce n'est au hile droit, qui est surmonté d'une ombre arrondie à contour flou, et au hile gauche, d'où descend, en cascade, un chapelet, gros et court, de nodules en grains de blé, noyés dans une opacité diffuse qui rend imprécis leur contour.

Sur la constatation radiologique de cette dissémination miliaire, le pronostic le plus sombre est porté; l'évolution, dans les jours qui suivent, semble devoir en préparer la réalisation.

Un peu de dyspnée apparaît, avec cyanose discrète des lèvres; trois ou quatre selles diarrhéiques sont émises dans la journée du 16 juin ; les signes physiques pulmonaires se précisent ; quelques sous-crépitants sont perçus dans l'aisselle droite.

Mais bientôt, contrairement à toute attente, on ne peut que constater une indiscutable amélioration. Elle va se préciser de jour en jour avec rapidité.

Le 19 juin, la température, la veille au soir encore à 39°, tombe à 38°; elle est redevenue à peu près normale le 29 juin; l'amélioration de l'état général survient aussi vite; sommeil, appétit, forces réapparaissent; le poids passe en huit jours de 25 kgs 800 à 27 kgs 100; c'est tout juste si l'auscultation des poumons fait percevoir une anomalie respiratoire au sommet droit; rudesse et expiration prolongée.

Dès lors, la malade semble guérie; elle demande à retourner dans sa famille. Son maintien à l'hôpital est cependant obtenu des parents.

Pendant deux mois, son état reste excellent. Elle se lève dans la journée, elle mange de bon appétit, ne tousse pas. Son poids augmente progressivement (29 kilos le 30 juillet). Mais la courbe thermique n'est pas tout à fait normale; elle se maintient entre 37°4 et 37°7 et présente quelques clochers à 38° tous les trois ou quatre jours. La malade reste pâle, très discrètement cyanosée. Des radiographies pulmonaires successives montrent la persistance de l'image « granulique » caractéristique. Celle-ci ne se modifie pas; elle devient même évidente, plus encore que sur le premier cliché; les nodules sont mieux isolés, leur contour est plus net; le parenchyme pulmonaire qui les sépare est plus clair; les nodules du hile gauche semblent avoir fondu.

La recherche des bacilles tuberculeux dans les matières fécales reste négative.

Le 20 juillet, survient un peu de diarrhée qui, pendant cinq jours, reste abondante (cinq à six selles par jour) et s'accompagne de quelques douleurs abdominales; elle s'atténue ensuite, mais persiste; le nombre quotidien des selles est désormais de deux ou trois. L'examen de l'abdomen ne révèle d'autre signe pathologique qu'une légère hypertrophie hépatique persistante,

Le 14 août, la température s'élève au-dessus de 38°; le 17, elle atteint 39°. La malade n'a pas faim et se sent fatiguée : elle a des vertiges. Le 21 août, elle se plaint de la tête ; cette céphalée s'accentue et s'accompagne de somnolence le 23. Le 24, une ponction lombaire ramène un liquide clair, riche en lymphocytes (133 par millimètre cube) et en albumine; un examen minutieux du culot de centrifugation ne permet pas d'y voir de bacilles de Koch.

Le 26 août, le tableau de la méningite tuberculeuse banale est réalisé: vomissements, céphalée intense, torpeur, délire, contractures, hyperesthésie cutanée, irrégularité et instabilité du pouls. Mais l'état pulmonaire ne se modifie pas; les mouvements respiratoires, sujets à quelques irrégularités, sont de 22 par minute, l'auscultation ne révèle aucun signe pathologique; une nouvelle radiographie ne montre aucun changement dans l'image précédente ; une nouvelle recherche des bacilles dans les selles reste, comme les autres, sans résultat positif. Une cuti-réaction, faite le 20 août, est négative. La mort survient le 10 septembre, vingt jours après le début des manifestations méningées, quatre mois après les premiers signes de la dissémination miliaire.

Autopsie. — L'examen des centres nerveux montre des exsudats périvasculaires de la base et quelques fines granulations dans la scissure de Sylvius.

Le foie, la rate, les reins, la séreuse péritonéale sont parsemés des mêmes granulations, nombreuses surtout dans la rate et dans le foie. Elles sont parfaitement isolées les unes des autres, d'un volume à peu près semblable, grisâtres, translucides, centrées parfois par un minuscule point jaunâtre visible à la loupe; elles font légèrement saillie sur la coupe des organes.

Quelques nodules tuberculeux se retrouvent sous l'épicarde.

Les deux poumons, libres d'adhérences, sont de consistance ferme. Ils sont congestionnés d'une façon homogène, d'une coloration rouge violacé. Quelques lésions d'emphysème y sont visibles aux lobes supérieurs.

A la surface des deux poumons, et surtout dans les interlobes, se voient quelques nodules blanc grisâtre, entourés d'une zone violacée. Ils font saillie sous la plèvre, ils sont durs, en grains de plomb.

Le parenchyme pulmonaire crie sous le couteau et l'on a la sensation que le tranchant de la lame rencontre une multitude de corpuscules durs.

Ils apparaissent sur la tranche de section, un peu plus volumineux aux lobes supérieurs qu'aux lobes inférieurs, la différence étant frappante de part et d'autre de l'interlobe. Au volume près, ils sont tous semblables. Exactement

arrondis, saillants, ils sont presque tous entièrement translucides ; ce n'est qu'à la loupe qu'on peut, au centre de certains d'entre eux, trouver un point « d'un jaune opaque ». Le doigt perçoit leur consistance dure, cartilagineuse ; il les sent enchâssés dans le parenchyme pulmonaire, comme des grains de plomb. Leur dissémination est totale ; ils sont isolés, ne présentent aucun groupement, ni les uns par rapport aux autres, ni par rapport aux axes broncho-vasculaires.

Le parenchyme pulmonaire est, dans l'ensemble, congestionné, sanguinolent, mais nulle part ne s'y trouvent de zones de splénisation ; il garde partout sa consistance normale. Après de nombreuses coupes faites dans le poumon droit, nous avons pu trouver, à la partie supérieure de son lobe inférieur, un tubercule arrondi, enkysté par une coque fibreuse dense, à contenu caséeux cru homogène, du volume d'une noisette.

Au hile droit se voient deux ganglions caséeux crus.

L'*examen histologique* des lésions pulmonaires porte sur de nombreux fragments de l'un et l'autre poumon.

L'aspect est le même en tous les points. Au faible grossissement, on voit de nombreux nodules, isolés et arrondis ou confluents, constituant alors des formations assez volumineuses d'aspect plurilobulé, à contour polycyclique ; ils siègent en parenchyme sain ; ils semblent véritablement suspendus dans la dentelle alvéolaire, comme l'araignée dans sa toile.

Dès cette première vue d'ensemble, on peut faire aisément deux autres constatations :

1° Le réseau alvéolaire est en beaucoup de points, et sur des espaces parfois assez étendus, épaissi, infiltré, congestionné, atteint, en un mot, de ce processus interstitiel que nous avons si souvent observé.

2° Des tractus fibreux se voient çà et là, plus ou moins épais ; ils sont systématisés autour des lobules, si bien qu'au faible grossissement l'identification de ceux-ci est chose fort aisée, et que la topographie des lésions nodulaires peut être facilement étudiée. On en voit au voisinage du pédicule broncho-vasculaire intralobulaire ou de ses branches de division. La plupart sont au fond d'un acinus, accolés alors contre la cloison de périlobulite fibreuse (fig. 32).

Le processus interstitiel, qui forme souvent un éventail étalé du hile lobulaire jusqu'à sa périphérie, présente une topographie souvent lobulaire, une cloison conjonctive séparant sans transition une trame alvéolaire épaissie d'un réseau alvéolaire normal.

Une étude un peu plus détaillée permet de reconnaître que tous les nodules ont une structure folliculaire, que la caséification centrale, dépourvue de fibrine, est toujours lobulée, ou envahie complètement, ou circonscrite par des faisceaux collagènes ; elle permet de constater que la formation des cellules épithélioïdes et des cellules géantes se fait dans les alvéoles, encore parfaitement reconnaissables, lesquels, bourrés de cellules « desquamées », n'ont pas subi la caséification ; il en résulte ainsi

la formation, autour du centre scléro-nécrotique, de petits îlots arrondis, épithélio-giganti-cellulaires, noyés avec l'ensemble du nodule dans la large ceinture lympho-conjonctive qui donne une forme, à première vue, homogène et arrondie à ce qui n'est que processus histologiques juxtaposés et fort différents.

Çà et là, les alvéoles pulmonaires voisins du follicule lympho-épithélioïde sont en légère réaction inflammatoire ; quelques éléments cellulaires de leur revêtement sont tuméfiés et desquamés dans leur cavité.

Ailleurs, le processus interstitiel est disposé en étoile autour de la lésion folliculaire.

Toutes les coupes présentent le même aspect. Sur toutes on trouve les mêmes lésions, stéréotypées les unes sur les autres, sans la moindre exception. La sclérose est partout intense, au centre des nodules et dans la trame interalvéolaire ou péribroncho-vasculaire.

Il nous a fallu prolonger longtemps l'examen des coupes colorées à la fuchsine de Ziehl pour trouver quelques bacilles, chacun situé au centre d'un foyer plus volumineux que les autres et pourvu d'une masse caséeuse encore persistante.

Le foyer tuberculeux volumineux trouvé à la partie supérieure du lobe inférieur droit est un foyer pneumonique. Il est entouré d'une épaisse coque fibreuse et d'une ceinture lymphocytaire et conjonctive large, à partir de laquelle est amorcé un processus interstitiel d'une particulière intensité.

Les lésions du foie, de la rate, sont toutes des lésions folliculaires riches en collagène.

L'intérêt de cette observation nous semble grand ; nous avons trouvé, comme substratum anatomique de cette « granulie à forme typhoïde » sinon guérie, du moins suivie d'une longue rémission, des nodules fibreux « cicatriciels », et une sclérose de la trame conjonctivo-vasculaire; ne peut-on penser que de telles lésions sont probablement dominantes dans les « granulies froides » ?

OBSERVATION XIX

(Inédite. — Service de M. le professeur Bezançon.)

Syndrome typhoïde terminé rapidement par des accidents asphyxiques. Durée : 10 jours. Lésions exsudatives. Splénisation diffuse.

Mlle R... (Suzanne), âgée de quinze ans, se sent fatiguée dans la journée du 11 juin 1929. Elle est obligée de quitter l'atelier de maroquinerie où elle travaillait; rentrée à la maison, elle s'alite immédiatement. Le soir, sa température est à 40°; elle ressent un violent mal de tête. Pendant une huitaine de

jours, elle reste chez ses parents, en proie à une céphalée que rien ne calme : sa température est de 38° le matin, de 40° le soir; elle n'a aucun appétit; elle est constipée.

Le 18 juin, cette jeune fille entre à l'hôpital Saint-Antoine. Elle est rose, fraîche, et c'est en souriant qu'elle raconte le début de sa maladie, « la première », dit-elle, car son enfance, dont elle est à peine sortie, n'a été marquée d'aucune indisposition vraiment sérieuse. Si elle n'est pas prostrée, si elle répond parfaitement aux questions qu'on lui pose, elle accuse une lassitude extrême qui rend pénibles tous les mouvements.

La température est à 40°; le pouls, bien frappé, bat à 120; la langue est saburrale, blanche, mais humide; à la constipation des jours précédents a fait place une diarrhée liquide peu fétide (quatre ou cinq selles par jour).

L'abdomen est légèrement météorisé, sa palpation détermine une douleur vague et du gargouillement dans la fosse iliaque droite. Des taches rosées lenticulaires, peu nombreuses, certes, mais semblant caractéristiques, se voient autour de l'ombilic. La rate est percutable sur trois travers de doigt et palpable; elle est légèrement douloureuse. Le foie est normal.

L'examen du thorax révèle une légère submatité et quelques râles fins aux deux bases. Il n'y a pas d'expectoration. Le cœur est normal à l'auscultation. La tension artérielle est de 5-11.

La céphalée persiste, mais jamais il n'y a eu de vomissements et l'examen ne met en évidence aucune contracture, aucun trouble oculaire. Les urines sont rares (750 centimètres cubes), foncées; elles ne contiennent pas d'albumine.

Un tel syndrome chez une jeune fille dépourvue de tout antécédent tuberculeux, dont les parents et la famille sont bien portants, impose le diagnostic de fièvre typhoïde. Certes, il existe des faits cliniques anormaux, qui sont soulignés : le début brusque, l'absence de prostration, la rapidité du pouls, l'absence d'albumine. Une hémoculture est pratiquée; elle sera, bien entendu, négative.

Notre malade, considérée comme une typhique, est traitée comme telle.

La journée du 19 juin se passe sans qu'intervienne de fait nouveau dans son état.

Le 20 juin, dans la matinée, survient en quelques heures une dyspnée très pénible qui, croissant progressivement, réalise bientôt le tableau d'une véritable asphyxie. Les respirations courtes, superficielles, se succèdent avec rapidité. Le visage, tout cyanosé, exprime une épouvante et une angoisse pénibles à voir; c'est d'une voix cassée que notre malade implore un soulagement. La cyanose est bientôt généralisée; tout le corps, tigré de marbrures violacées, est couvert de sueurs froides.

L'auscultation du thorax révèle que le murmure vésiculaire est faible, mais ne permet pas de percevoir de bruits adventices, hormis quelques crépitations fines, rares, mais disséminées. Cette dyspnée dramatique que rien ne peut calmer, ni l'oxygène à doses massives en inhalations et en injections sous-cutanées, ni la morphine, rend évident le diagnostic, méconnu jusque-là, de tuberculose miliaire aiguë. Elle domine tout le tableau clinique antérieur, par ailleurs non modifié: la température, le pouls, la tension artérielle restent les mêmes; l'intelligence est intacte, ce qui ajoute encore à tout ce qu'a de pénible l'état de la malade.

Ce n'est qu'au bout de vingt-quatre heures, le 21 juin, à 10 heures, que survient la mort, après une courte période de coma.

L'*autopsie*, faite vingt-quatre heures après la mort, allait nous révéler des particularités intéressantes à noter.

Toutes les séreuses sont parsemées de granulations tuberculeuses. Il en

existe sur le péritoine viscéral et sur le mésentère, dans lequel se trouvent quelques ganglions non caséeux, sur l'épicarde, sur la pie-mère de la base; on en retrouve de semblables à la coupe des différents organes : de la rate, qui est volumineuse (220 grammes), du foie, qui est congestionné et en dégénérescence graisseuse, des reins; ceux-ci présentent à la coupe quelques amas de granulations groupées çà et là dans la corticale; quelques rares formations nodulaires isolées atteignent les dimensions d'un grain de maïs.

Les poumons, libres d'adhérences pleurales, sont lourds, turgescents, rouge vif. En certains points, spécialement à la base, existe une véritable hépatisation dont l'épreuve de l'eau confirme l'existence.

D'innombrables granulations, semi-transparentes, nettement arrondies, sont visibles sous le feuillet pleural de la corticalité, et surtout dans les scissures, entourées d'un fin réseau vasculaire d'une extrême richesse. A la coupe, le parenchyme pulmonaire apparaît criblé de nombreuses formations nodulaires extrêmement petites, disposées sans aucune topographie reconnaissable, exactement arrondies; de coloration gris blanchâtre, luisantes, elles tranchent nettement sur le fond rouge vif du parenchyme splénisé avoisinant. Elles répondent exactement à la description des « granulations tuberculeuses ». Mais certaines d'entre elles sont un peu plus volumineuses, déjà centrées par une petite masse caséeuse opaque. Et, çà et là, au sommet du poumon gauche, au lobe inférieur du poumon droit siègent, au milieu des granulations si nombreuses, disséminées, des formations qui ont l'aspect des « tubercules miliaires » : irrégularité du contour à la loupe, siège juxta et péribronchiolaire, coloration jaunâtre, quasi complètement caséifiées. Dans l'ensemble, la coexistence est donc frappante de « granulations » et de « tubercules », encore qu'il existe des formations extrêmement fines, submiliaires, visibles seulement à la loupe, et que tous les intermédiaires soient possibles entre les divers éléments, dans la taille, le contour et l'étendue de la caséification.

Aux hiles se voient des ganglions caséeux ; l'un d'eux est particulièrement volumineux au fond de l'interlobe droit.

Si l'on retrouve, en somme, dans ce cas la coexistence, dans le parenchyme pulmonaire, des deux formations avec de nombreux intermédiaires dont l'identification macroscopique est impossible, ce qui nous semble ici très particulier, c'est la splénisation diffuse de tout le parenchyme pulmonaire, qui présente une consistance élastique particulière, une coloration rouge vif intense, et dont la coupe donne issue à une grande quantité de spume et de sang.

L'*examen histologique* montre que, quel que soit le point considéré dans le poumon, le processus lésionnel dominant est un processus de splénisation pulmonaire massive, qui semble avoir envahi quasi d'emblée tout le parenchyme pulmonaire.

Il n'existe, pour ainsi dire, plus d'alvéoles sains et libres; tous, ou à peu près, sont comblés par des éléments cellulaires : macrophages, polynucléaires, par de la fibrine, par du sang (fig. 33).

Les cavités aériennes sont très nettement limitées par des capillaires congestionnés à l'extrême, au point que de petits raptus hémorragiques se font en maint endroit.

Le contenu alvéolaire est, en beaucoup de points, profondément altéré; les volumineux éléments cellulaires « desquamés » ont perdu leur noyau; leur protoplasma est granuleux ; enfin, leur contour devient invisible, perdu dans un

réseau de fibrine déjà modifié, l'ensemble subissant une dégénérescence vitreuse complète et rapide. Çà et là, cette masse caséeuse intra-alvéolaire confluе avec celle des alvéoles voisins, intéresse bientôt les cloisons alvéolaires elles-mêmes, dont le squelette élastique a disparu. Un nodule caséeux, mutilant, arrondi, se trouve ainsi constitué, véritable tubercule miliaire, dépourvu de toute formation épithélioïde ou giganti-cellulaire.

Les masses caséeuses sont disposées sans aucune topographie bien particulière. Certaines d'entre elles, adjacentes à des bronchioles considérablement altérées, sont évacuées dans leur lumière. D'autres sont nettement en rapport avec des vaisseaux, artérioles ou veines, y semblant appendues par une petite collatérale dont la paroi participe au processus de caséification. Ou bien elles sont traversées de part en part par une veinule qui, à leur niveau, a subi la nécrose caséeuse.

En quelques points, la paroi de veines assez importantes est considérablement épaissie et un bourgeon d'endovascularite proliférante fait saillie dans sa lumière. L'armature élastique est à ce niveau détruite; au centre se retrouvent quelques cellules épithélioïdes et parfois une cellule géante (fig. 38 et 39).

La paroi des grosses bronches est constamment intacte.

Sur les coupes colorées au Ziehl, de nombreux bacilles sont visibles, en amas souvent considérables dans les nodules caséeux, isolés ou groupés par deux ou trois dans les alvéoles. En quelques points, nous avons trouvé des bacilles acido-résistants caractéristiques dans des vaisseaux, en regard d'un nodule tuberculeux intrapariétal.

Dans le rein, dans le foie, dans la rate, sur les méninges, l'examen histologique permet de retrouver de nombreuses lésions folliculaires disséminées, entourées toujours d'une congestion intense.

Cette observation s'oppose à la précédente par l'extrême rapidité de son évolution; comme dans la plupart des formes asphyxiques, les nodules miliaires des poumons sont tous du type exsudatif, noyés dans une splénisation diffuse du parenchyme.

OBSERVATION XX

(Inédite. — Documentation clinique recueillie dans le service de M. le docteur Bensaude, grâce à la sollicitude de M. le docteur Cain et à l'amitié de mon collègue Horovitz.)

Tuberculose chronique pulmonaire et laryngée. Hépatite dégénérative. Dissémination miliaire. Durée : un mois et demi. Lésions folliculaires.

L... (Gabriel), âgé de quarante-trois ans, étalagiste, présente depuis longtemps des troubles digestifs; ils se sont accentués beaucoup depuis quatre ans et consistaient en épigastralgie irradiant aux deux hypochondres et dans le dos, survenant une ou deux heures après le repas, durant peu, calmée par l'absorption des liquides. Des vomissements survenaient souvent, le matin à jeun ou dans la nuit, jamais dans la journée, non alimentaires, liquides, jaunâtres, bilieux, de

saveur amère; ils ont cessé depuis un an. Tous ces troubles digestifs, sujets à quelques rémissions, n'avaient pas une évolution nette par crises successives.

Il y a trois ou quatre ans, on aurait trouvé chez le malade une hypertrophie hépatique; il présentait des poussées intermittentes de subictère.

En février 1929 survient une grippe avec fièvre, coryza, douleurs musculaires; de courte durée, elle n'a pas empêché le sujet de continuer son travail. Une fatigue persistante, l'obligeant à se coucher dès qu'il rentrait chez lui le soir, a duré tout un mois après cet épisode fébrile. Fin avril, est apparu de l'enrouement, lequel persiste aujourd'hui.

Le 9 mai, alors qu'il était à son travail, M. L... s'est senti brusquement défaillir. Dans la soirée, il a eu des vomissements de sang noir, fétide, non mélangé à des aliments.

Très ému par cet accident, il s'est alité; son état n'a fait qu'empirer depuis ce temps : fatigue, frissons vespéraux, fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement important... Et il s'est mis à tousser.

Une radioscopie, faite, le 4 juin, en ville, ne met pas en évidence — aux dires du malade — de lésions pulmonaires. L'examen radiologique du tube digestif après repas opaque oriente vers l'idée d'un ulcus de la première portion du duodénum.

Le 10 juin 1929, il entre à l'hôpital Saint-Antoine, pâle, légèrement subictérique, asthénique, presque aphone; il se plaint de douleurs abdominales continues et de douleurs musculaires des membres inférieurs. L'abdomen est un peu tendu et météorisé; la percussion ne permet pas, en position genu-pectorale, d'y déceler de matité péri-ombilicale. Le foie est très volumineux; il est régulier, lisse, son bord antéro-inférieur ne présente pas d'irrégularités, ni de dureté particulière; il est légèrement douloureux à la pression. La rate est légèrement augmentée de volume. L'examen du thorax révèle des signes pathologiques indiscutables sous la clavicule droite et dans la fosse sus-épineuse correspondante : submatité, silence, râles humides à la fin de l'inspiration, retentissement de la toux; la base gauche est mate, quelques frottements y sont perçus. L'atteinte laryngée se traduit uniquement par l'enrouement et des douleurs vagues; il n'y a pas de dysphagie. L'examen du larynx par un spécialiste n'est pas pratiqué.

Une toux peu fréquente, mais douloureuse, ramène quelques crachats mucopurulents verdâtres, qui tombent au fond du crachoir sous un quantité abondante de salive. On trouvera dans cette expectoration quelques bacilles tuberculeux.

Une *radioscopie*, faite le lendemain de l'entrée à l'hôpital, montre un foie énorme, un estomac petit, vertical, s'évacuant bien, un bulbe duodénal bien injecté sans lésions organiques décelables.

A la base gauche du thorax existe un petit épanchement. Hormis ce fait, les plages pulmonaires apparaissent normales à l'écran. Il n'a pas été fait de cliché. L'examen cytologique du liquide pleural permet de constater une grande quantité d'hématies, et, parmi les leucocytes, une prédominance nette de lymphocytes.

Un examen du sang donne les résultats suivants :

Hémoglobine	85 %
Hématies	2.940.000
Leucocytes	4.800

se décomposant ainsi :

Poly neutrophiles	81
Poly éosinophiles	1
Poly basophiles	0
Lymphocytes	1
Grands lymphocytes	2
Moyens mononucléaires	4
Monocytes	11

Chez ce malade, dont l'histoire, faite de troubles digestifs, de poussées de subictère, révèle une atteinte hépatique ancienne, l'apparition d'une tuberculose pulmonaire relativement récente, maintenant avérée, peut être favorisée par l'état du foie, avait en tout cas aggravé considérablement l'état de celui-ci.

Le diagnostic d'hépatite dégénérative fut porté sans qu'on puisse, en l'absence de radiographie, soupçonner la dissémination tuberculeuse miliaire qu'on allait trouver à l'autopsie.

Le pronostic porté dès l'entrée se réalise bientôt; au bout de sept jours, le malade est progressivement tombé dans un état de torpeur invincible : il refuse toute alimentation, il est devenu squelettique, et, le 19 juin, il succombe.

L'autopsie, faite le 21 juin, montre un foie extrêmement volumineux, en état de dégénérescence presque massive ; il présente quelques adhérences avec le péritoine pariétal.

La coupe de l'organe permet de voir, disséminées çà et là, quelques granulations tuberculeuses.

La rate, peu augmentée de volume, est farcie des mêmes granulations; on en trouve quelques-unes dans le parenchyme des deux reins, de même que sur la séreuse péritonéale.

Dès l'ouverture du thorax, on constate l'existence d'un épanchement peu abondant (500 grammes environ) de la grande cavité pleurale gauche, refoulant la base pulmonaire, qui est atélectasiée.

La partie supérieure du poumon droit est unie à la cage thoracique par des adhérences relativement faciles à rompre.

Les deux poumons présentent, à leur surface, de très nombreuses granulations sous-pleurales caractéristiques, chacune entourée d'une zone congestive rouge violacé qui tranche sur le fond grisâtre du parenchyme avoisinant.

La partie supérieure du poumon droit apparaît, à la coupe, occupée par des lésions ulcéro-caséeuses centrées par une excavation de 2 à 3 centimètres de diamètre, à contenu liquide puriforme.

Mais tout le reste des deux champs pulmonaires est occupé par de fines granulations bien isolées, le plus souvent, les unes des autres, arrondies et semi-transparentes, caractéristiques. Le parenchyme pulmonaire qui les sépare est macroscopiquement à peu près sain. Des bulles d'emphysème s'y voient, surtout à la base.

Les muqueuses trachéale et laryngée sont parsemées de granulations.

Histologiquement, ces lésions pulmonaires peuvent se résumer de la façon suivante : tous les nodules sont folliculaires giganti-cellulaires, entourés de nombreuses cellules lymphoïdes, intéressant un groupe d'alvéoles pulmonaires, caséifiés en leur centre. Dans toutes ces lésions folliculaires typiques, le van Gieson met en évidence de nombreuses fibrilles collagènes; l'hématoxyline phospho-tungstique de Mallory n'y montre pas de fibrine.

Autour de ces foyers acino-nodulaires productifs, des lésions alvéolaires diffuses sont au stade d'alvéolite « desquamative » et diapédétique. Les cellules

du revêtement émigrent, suivant le processus habituel, dans la cavité alvéolaire, s'y métamorphosent comme il est coutume. Certaines d'entre elles sont chargées de grains noirâtres et réalisent l'aspect caractéristique des cellules à poussière.

Les capillaires interalvéolaires sont congestionnés, bourrés d'hématies. Leur endothélium fait, çà et là, saillie dans la lumière du vaisseau. Ses éléments se confondent alors avec les cellules qui émigrent dans la cavité aérienne, dont ils ont la morphologie et les affinités tinctoriales.

La particularité la plus frappante de l'aspect histologique de ce cas est l'abondance considérable des leucocytes polynucléaires, au point que l'aspect de certaines coupes, abstraction faite des nodules tuberculeux, est celui d'une inflammation pulmonaire aiguë non spécifique.

Certains alvéoles sont véritablement bourrés de polynucléaires ; au milieu de la nappe dense qu'ils constituent se voient deux ou trois cellules rondes « desquamées », reconnaissables à leur coloration plus pâle et aux granulations noirâtres qui y sont incluses.

Certaines bronchioles, à paroi d'ailleurs intacte, ont aussi leur lumière comblée de polynucléaires, parmi lesquels il en est fort peu qui présentent des altérations dégénératives.

Les colorations des coupes par la fuchsine phéniquée, suivies de différenciation par le liquide de Orth, nous a permis de mettre en évidence de rares bacilles de Koch au centre caséeux des foyers nodulaires. Dans les lésions alvéolaires « desquamatives » et diapédétiques périphériques, les colorations par la méthode de Gram ne permettent pas de voir de cocci ni de bacilles, iodophiles ou non.

OBSERVATION XXI

(Inédite. — Documentation recueillie dans le service de M. le docteur Lesné, grâce à l'affectueuse entremise de Cl. Launay.)

Syndrome typhoïde. Méningite terminale. Durée : quatre semaines. Nodules exsudatifs et folliculaires siégeant en parenchyme relativement sain.

La jeune H... (Marie), âgée de sept ans, est amenée à l'hôpital Trousseau, le 12 juin 1929. Recueillie il y a quelques années dans un orphelinat, elle y a eu la rougeole et la coqueluche; dans l'ensemble, sa santé a toujours été satisfaisante. Elle est malade depuis quinze jours; dans les tout derniers jours de mai, elle était fatiguée, ne jouait plus; son appétit avait disparu. Le 1er juin, elle a accusé une douleur au côté gauche du thorax, puis des frissons le soir; sa température se maintient depuis ce jour aux environs de 38°5 le matin, de 39°5 le soir. Elle ne tousse pas, n'a pas vomi, n'a pas eu d'épistaxis. Depuis deux jours, elle présente un peu de diarrhée.

Dès qu'on l'aborde pour l'examiner, on est frappé de l'atteinte profonde de son état général. Sa température dépasse 39°. Elle est dans le décubitus dorsal, prostrée; elle ne parle pas, mais se laisse docilement examiner.

Elle est très amaigrie et pâle.

Elle ne tousse pas; sa respiration est calme et tranquille. Elle « n'a mal nulle part ». Sa langue est légèrement saburrale au centre, mais humide. Il n'y a pas d'angine.

L'abdomen est souple, non douloureux à la palpation; il n'y a pas de gargouillement dans la fosse iliaque droite.

La rate est très volumineuse, son pôle inférieur déborde le rebord costal.

L'auscultation permet d'entendre dans la région interscapulo-vertébrale un gros souffle à timbre grave d'adénopathie trachéo-bronchique; il s'entend des deux côtés, mais prédomine à droite. Aux deux bases sont perçus quelques petits frottements.

L'auscultation du cœur ne révèle pas de signes pathologiques. Le pouls bat à 96, la tension artérielle est de 11-7. Les urines, rares (250 centimètres cubes par jour), ne contiennent ni sucre ni albumine. Le diagnostic qui semble probable est celui de fièvre typhoïde, malgré des réserves imposées par l'état de la langue, l'amaigrissement, les signes d'auscultation et surtout une cuti-réaction tuberculinique précoce et intense.

Une hémoculture et un séro-diagnostic de contrôle sont pratiqués. Les résultats en sont négatifs le 15 juin. La veille, un cliché radiographique avait rendu évident ce qu'on soupçonnait. Le hile droit est empâté par deux ou trois opacités grossièrement arrondies, de contour flou; il se prolonge anormalement en bas et en dehors par deux ou trois traînées opaques qui s'estompent et disparaissent avant d'atteindre la coupole diaphragmatique; et surtout les deux champs pulmonaires sont mouchetés, dans toute leur étendue, par d'innombrables opacités très fines. Celles-ci paraissent également réparties partout. Certaines d'entre elles sont bien isolées : on peut se rendre compte alors de leur extrême finesse; il est rare qu'elles soient absolument arrondies; beaucoup sont ovalaires ou sont reliées aux nodules voisins par de minuscules opacités linéaires; c'est ainsi qu'un véritable réseau peut être constitué, à mailles fines et serrées (fig. 1 et 2).

Le 17 juin apparaissent, sur les membres inférieurs, des éléments érythémateux arrondis, isolés, séparés par de larges intervalles de peau saine, s'effaçant complètement à la pression. Certains éléments sont prurigineux et prennent l'aspect urticarien. Aucune médication, aucune infection surajoutée ne saurait expliquer cet érythème.

Une inoculation du sang de la malade au cobaye, faite le jour même, restera négative.

Le 18 juin, l'amaigrissement a fait depuis le début de la maladie de rapides progrès; l'abattement est profond ; il n'y a toujours ni dyspnée, ni toux ; la courbe thermique s'est maintenue dans l'ensemble entre 38° et 39°, mais elle est irrégulière, présente alternativement le type continu, ou rémittent, ou inverse. Le nombre des pulsations se maintient entre 80 et 90.

Le 19 juin, un syndrome méningé manifeste est brusquement constitué : gémissements, subcoma, délire, incontinence d'urine, raideur de la nuque, signe de Kernig, hyperesthésie cutanée. Une ponction lombaire retire un liquide très albumineux, contenant 115 leucocytes par millimètre cube, presque tous des lymphocytes.

La coloration au Ziehl du culot de centrifugation permet d'y voir de nombreux bacilles de Koch.

La mort survient le 23 juin 1929, moins de quatre semaines après le début clinique des accidents.

L'*autopsie* est faite trente-six heures après la mort. On ne voit pas de granulations sur les séreuses, mais tous les viscères en contiennent une grande quantité ; le foie, les reins, la rate, sur laquelle peut se voir en outre un petit infarctus granulique cunéiforme à la coupe.

Des nodules miliaires sont également épars sur la pie-mère cérébrale, dans la scissure de Sylvius.

Les poumons sont parsemés d'éléments nodulaires qui constituent macroscopiquement les « granulations tuberculeuses » les plus typiques.

Ces granulations sont disséminées sans aucune topographie apparente, sans rapport apparent avec les axes broncho-vasculaires; elles sont situées en plein parenchyme, légèrement saillantes, rigoureusement arrondies, grises dans l'ensemble ; on peut voir à la loupe la plupart d'entre elles centrées par un minuscule point jaunâtre. Elles sont bien isolées, dans un paranchyme pulmonaire d'aspect et de consistance normaux, dans lequel peut se deviner le réseau alvéolaire (fig. 13).

Tous ces éléments, à peu près de taille analogue, sont du volume d'un grain de mil. Cependant les granulations sont un peu plus volumineuses dans l'ensemble au lobe supérieur, elles y sont plus serrées aussi les unes contre les autres ; certains nodules, plus volumineux, y voisinent avec elles.

Au lobe inférieur, au contraire, les granulations sont un peu plus fines : il en est qui ne constituent qu'un minuscule point blanchâtre un peu saillant, visible seulement à la loupe.

Dans les deux poumons, l'aspect est le même. Nulle part nous n'avons pu trouver, malgré une exploration minutieuse, de foyer ulcéro-caséeux, de tubercule caséeux.

Au hile droit se voient deux ganglions partiellement caséifiés, gros chacun comme une noisette.

L'*examen histologique* porte sur différents fragments des deux poumons, prélevés tant au lobe supérieur qu'au lobe inférieur. Certaines lésions nodulaires présentent une constitution histologique analogue à celle que nous avons habituellement rencontrée. Assez nettement isolées dans le tissu sain, elles sont centrées par une masse caséeuse plus ou moins volumineuse dans laquelle on peut parfois reconnaître très aisément les limites élastiques des alvéoles préexistants.

A sa partie périphérique, la zone de nécrose caséeuse est piquetée de débris nucléaires plus ou moins nombreux. Autour d'elle, des lésions alvéolaires du type desquamatif et diapédétique habituel. Le contenu de ces alvéoles est lui-même en voie de caséification. La forme générale du nodule est donc grossièrement celle d'une rosace dont les alvéoles périphériques constituent les folioles.

Un réseau de fibrine plus ou moins net se voit habituellement dans les alvéoles intéressés par une belle lésion nodulaire.

Trouver une règle quelconque dans la disposition des granulations par rapport aux vaisseaux et aux bronches est chose impossible. Certaines d'entre elles sont en rapport indiscutablement avec des veinules : on peut parfois reconnaître leur squelette élastique, ou même leur lumière encore au centre du caséum ; dans d'autres cas, la granulation semble, comme la boule du bilboquet sur son manche, au bout d'une fine collatérale qu'on voit partir d'un vaisseau plus important situé à petite distance.

D'autres, au voisinage d'une bronchiole, en altèrent les parois, qui subissent bientôt une nécrose caséeuse complète, et y déverse parfois son contenu caséeux.

Les granulations ne réalisent pas toutes, loin de là, le type exsudatif. La majorité d'entre elles, au contraire, dans laquelle la participation alvéolaire est encore indiscutable, réalise un foyer productif, pourvu d'un réseau épithélioïde, de cellules géantes, d'une ceinture lymphoïde et surtout de collagène.

En deux ou trois points, les lésions nodulaires présentent une tout autre structure : elles sont extrêmement fines, sont constituées par un amas de nombreux lymphocytes; au centre, se trouve un ou deux alvéoles dans lesquels les cellules desquamées prennent une forme étoilée, rameuse, et s'anastomosent entre elles ; dans un alvéole, une cellule géante est parfaitement visible, pourvue de quatre ou cinq noyaux.

Cet aspect nous semble réaliser le foyer acino-productif et primitivement productif, à son stade tout initial.

Le parenchyme pulmonaire qui sépare les granulations, bien que relativement sain en beaucoup de points, présente les lésions interstitielles que nous avons observées également dans l'observation VII : épaississement des cloisons interalvéolaires, congestion considérable, infiltration de celles-ci par de grosses cellules rondes et des polynucléaires (fig. 36).

Mais, en certains points, bien que la congestion persiste à un degré intense, que de véritables plages hémorragiques se trouvent dans les cloisons interalvéolaires ainsi constituées, la sclérose y a pris un développement considérable, tandis que les éléments cellulaires y sont moins nombreux.

Dans la rate, dans les méninges, dans le foie, les lésions folliculaires habituelles sont rencontrées. Elles sont extrêmement nombreuses.

Dans tous les nodules tuberculeux, dans ce cas, nous avons pu mettre en évidence de rares bacilles de Koch situés au centre des masses caséeuses.

L'aspect des grains miliaires dans le parenchyme pulmonaire réalise dans ce cas le type granulique le plus pur ; les nodules sont macroscopiquement à peu près tous semblables: ils sont loin d'avoir la même structure histologique.

OBSERVATION XXII

(Inédite. — Documentation clinique recueillie à mon intention par mon ami Paul Foulon, dans le service de M. le professeur Lereboullet.)

Tuberculose primaire chez un nourrisson. Miliaire généralisée. Syndrome athrepsique. Durée : un mois et demi. Nodules folliculaires en parenchyme relativement sain.

C... (Paul) est né le 1er avril 1929. Sa mère, tuberculeuse, est morte un mois après l'accouchement. Il a été en contact avec elle pendant quelques jours ; il n'a pas été vacciné par le B. C. G.

Il est admis à la crèche des Enfants-Assistés le 4 mai 1929. Son poids est de 2.950 grammes. Sa taille de 51 centimètres. Il dort bien ; nourri au sein, il tète avec avidité. Dans les semaines qui suivent, ses rations sont peu à peu augmentées, et son poids suit une progression satisfaisante ; le 11 juin, il atteint 3.470 grammes. A partir de ce jour, il reste stationnaire ; il n'y a pas de vomissements, pas de diarrhée.

On fait une cuti-réaction tuberculinique qui se montre, le 1er juillet, fortement positive.

L'enfant est passé à la nourricerie.

Une radiographie, faite le 2 juillet, montre une ombre juxtamédiastinale droite étendue du haut en bas de l'hémithorax droit, débordant de deux travers de doigt la ligne médiane. Elle atteint en bas la coupole diaphragmatique, avec laquelle elle fait corps. En dehors, coupant la clarté du champ pulmonaire droit, disposée perpendiculairement à l'ombre médiastinale, se voit une opacité, à limite inférieure scissurale concave en bas ; au-dessus d'elle, on note un semis de fines taches extrêmement confluentes, formant une ombre non homogène venant se confondre en dedans avec l'ombre hilaire.

La plage pulmonaire gauche est occupée par quelques opacités fines, arrondies, visibles surtout à la base.

En somme, foyer juxta-scissural droit, ombre péri-hilaire droite considérable, dissémination pulmonaire miliaire probable.

L'examen, au début de juillet, révèle une hypothrepsie du premier degré. Le foie et la rate sont un peu augmentés de volume. Il existe de petits ganglions inguinaux.

L'auscultation pulmonaire permet d'entendre des râles ronflants à droite et du retentissement du cri. Cependant, la température reste normale; ce n'est que le 17 juillet que se produit une ascension thermique à 38°3, suivie d'irrégularités de la courbe et, le 23 juillet, d'une montée brutale à 40°4.

Le poids progresse de nouveau régulièrement jusqu'au 20 juillet (3.940) ; à partir de ce jour, il décroît avec rapidité (200 ou 300 grammes par jour).

Le 21 juillet, l'aspect de l'enfant change brusquement : somnolence, cris, diarrhée. Le 24 juillet, à 16 heures, survient la mort.

Une radiographie faite le 23 juillet montre des modifications importantes de la première image : la bande scissurale droite n'est plus visible; l'ombre juxtamédiastinale du même côté s'est atténuée, est devenue moins homogène, jusqu'à laisser deviner en elle une fine organisation nodulaire. A gauche, la dissémination miliaire s'est étendue et précisée.

L'enfant meurt, âgé de trois mois et vingt-quatre jours, un mois et demi environ après l'arrêt de la croissance pondérale.

Il nous semble intéressant de noter que le poids, après quelques jours d'arrêt, a repris sa progression et que, sauf dans les trois ou quatre derniers jours, la température n'a pas dépassé 37°5.

Autopsie dix-huit heures après la mort.

Pas de liquide pleural.

Poumons : des deux côtés, nombreux nodules jaunâtres, de la grosseur d'un grain de mil, faisant légèrement saillie sous la plèvre.

A droite, adénopathie volumineuse, intéressant les ganglions latéro-trachéaux et intertrachéobronchiques; un ganglion assez volumineux fait corps avec la partie inférieure du thymus (poids : 5 grammes) et est enlevé avec cet organe.

A la coupe, le poumon droit, à sa partie moyenne, est occupé par un foyer caséeux sous-pleural qui occupe presque toute la moitié inférieure du lobe supérieur; il atteint presque, en dedans, aux ganglions caséeux du hile, auxquels il est relié par deux ou trois traînées blanchâtres, sinueuses, discontinues, suivant le même trajet qu'un axe broncho-vasculaire bien visible.

Le lobe inférieur du poumon droit, tout le poumon gauche sont occupés par de nombreux nodules ayant l'aspect macroscopique de « tubercules miliaires », franchement caséifiés, d'un volume variant de celui d'un grain de mil à celui d'une lentille.

Foie : au lobe droit, nombreuses granulations visibles sous la capsule et à la coupe de l'organe. Poids : 180 grammes.

Rate : poids, 17 grammes; molle; pas de granulations visibles.

Ganglions mésentériques un peu hypertrophiés, non caséeux. Pas de granulations péritonéales.

Cerveau : congestion très marquée; pas de granulations sur la pie-mère.

Toutes les lésions nodulaires du poumon se sont ici révélées folliculaires, pourvues d'une ou de plusieurs cellules géantes le plus souvent, et toujours d'un réseau épithélioïde abondant.

La plupart des granulations ont leur centre caséifié; un réseau de fibrine plus ou moins dense s'y voit encore à la périphérie de la zone caséeuse; quelques fibres élastiques y forment aussi les éléments épars d'un réseau alvéolaire souvent reconnaissable; des fibrilles collagènes, nombreuses au voisinage de la zone organisée du nodule.

Dans d'autres formations, parfois aussi importantes en volume que les précédentes, l'organisation scléreuse a pris un développement considérable, jusqu'à effacer toute trace de caséification.

Ailleurs enfin, en de rares points, les nodules folliculaires sont centrés par une ou deux cellules géantes, par une zone de cellules épithélioïdes, et entourés d'une ceinture lymphocytaire où ne se voient que quelques fibrilles collagènes très ténues et des fibroblastes. Il est impossible de faire la preuve dans ces granulations de la participation alvéolaire.

Les axes conjonctifs, vecteurs de bronches et de vaisseaux, et ces organes eux-mêmes présentent ici une intégrité remarquable. Si le tissu conjonctif péribroncho-vasculaire est en hyperplasie légère, si quelques bronchioles situées au voisinage des granulations sont profondément altérées, s'il en est de même de quelques vaisseaux, l'immense majorité des conduits aériens ou vasculaires sont dépourvus de lésions histologiques importantes. Certaines veines cependant sont quasi comblées d'amas cellulaires (polynucléaires, lymphocytes, fibroblastes, cellules rondes volumineuses) paraissant libres dans leur lumière.

Le foyer primaire est un foyer pneumonique. Une large caséification massive en occupe le centre, limitée par une zone épithélio-giganti-cellulaire des plus nettes.

A la périphérie du foyer, les cloisons interalvéolaires sont remarquablement conservées, congestionnées, épaissies, infiltrées de fibrilles conjonctives, de cellules fixes ou leucocytaires, plus riches que normalement en fibres élastiques. Les cavités alvéolaires sont comblées, les unes d'un réseau de fibrine très dense, d'autres de polynucléaires, d'autres encore de grandes cellules éosinophiles ; enfin certaines d'entre elles sont envahies par des fibroblastes : elles sont en voie de mutilation scléreuse.

Une autre particularité de l'aspect histologique de ce cas, la plus frappante, à coup sûr, est l'intensité et la diffusion de ce « processus interstitiel » que nous avons déjà maintes fois rencontré (voir obs. VII).

Il est ici si étendu, que les plages de parenchyme pulmonaire sain sont très peu nombreuses et très petites. Sur toutes les coupes, quelque point du parenchyme qu'elles intéressent, il s'est vraiment révélé comme la lésion dominante.

Les bacilles tuberculeux sont ici très rares. Un examen prolongé de plusieurs coupes ne nous a pas permis d'en découvrir plus d'une dizaine, la plupart dans le foyer primaire, les autres isolés, chacun dans une volumineuse granulation.

Dans le foie, dans la rate, l'examen histologique révèle de nombreuses granulations folliculaires.

OBSERVATION XXIII

(Inédite. — Documentation clinique puisée dans le service de M. le docteur Lesné.)

Tuberculose miliaire généralisée, à symptomatologie pulmonaire prédominante à type de catarrhe. Phénomènes asphyxiques terminaux. Durée : un mois. Lésions mixtes. Splénisation en îlots circonscrits.

S... (Raymonde), âgée de quatorze ans, a beaucoup maigri depuis le début de l'année 1929; son appétit a diminué, mais elle n'a rien perdu de son activité, de sa gaîté antérieures.

Vers le 20 juin, brusquement, surviennent des frissons, suivis d'une ascension thermique à 39°5, de fatigue intense, d'une gêne respiratoire légère; il n'y a ni toux, ni expectoration, ni sueurs nocturnes. La température se maintient dès lors entre 38°5 et 39°5.

La malade est amenée à l'hôpital Trousseau le 4 juillet 1929. Elle est pâle, amaigrie, fatiguée, mais non prostrée. Sa langue est humide et rose. Elle tousse un peu; la très légère dyspnée qu'elle présente attire l'attention sur l'appareil respiratoire.

La sonorité du thorax est normale, les vibrations sont normales, mais l'auscultation permet d'entendre en avant et en arrière de nombreux râles disséminés dans les deux poumons, prédominant à la partie moyenne du poumon gauche.

Le foie dépasse très légèrement le rebord costal. La rate est percutable sur quatre travers de doigt. La température est à 39°; elle présente des rémissions matutinales aux environs de 38°.

Les urines sont claires; elles ne contiennent ni sucre ni albumine; elles sont relativement abondantes (1000 centimètres cubes par vingt-quatre heures).

Une cuti-réaction tuberculinique, faite le soir même de l'entrée à l'hôpital, se révèle positive dès le lendemain, mais peu intense.

Si la fatigue, l'amaigrissement, qui ont précédé le début clinique bruyant, si l'examen clinique même, font penser au diagnostic de tuberculose, les antécédents de la malade le rendent plus probable encore.

Elle-même n'a jamais présenté de lésion tuberculeuse décelée cliniquement.

Née à terme, élevée au biberon, elle a eu une rougeole compliquée de bronchopneumonie à l'âge de six ans; deux ans après, elle a présenté un ictère, du type infectieux bénin; elle est réglée depuis quelques mois. Mais son ascendance est lourdement chargée. Son père est mort tuberculeux il y a deux ans. Sa mère tousse, crache, et garde depuis de longues années une laryngite chronique.

Ajoutons que son grand-père est un alcoolique invétéré et que son frère, le seul qu'elle ait jamais eu, est hémiplégique.

Une radiographie pulmonaire, vue le 6 juillet 1929, montre dans les deux

poumons une dissémination extrêmement abondante de fines opacités. La plupart sont un peu plus volumineuses que celles que l'on rencontre habituellement (fig. 3 et 4), que celles qu'il nous a été donné de voir à propos de l'observation XXI ; elles ne semblent pas arrondies, leur contour est déchiqueté, « délavé », et au centre de certaines d'entre elles existe une minuscule clarté.

A la partie moyenne du poumon gauche, — est-ce disposition en réseau de très fins nodules, sont-ce de véritables excavations ? — on peut voir quelques petites taches claires, bien arrondies.

Les hiles, bien qu'estompés par le semis si riche de nodules miliaires, paraissent, quant à eux, normaux. Les coupoles diaphragmatiques sont nettement arrondies, nettement dessinées. Les sinus costo-diaphragmatiques sont aigus et clairs.

Dans les jours qui suivent, la température se maintient entre 38° et 39°5; l'amaigrissement est rapide; les urines deviennent très abondantes (1750 centimètres cubes par jour).

Le 21 juillet apparaît un peu de dyspnée, avec battement des ailes du nez et sensation d'oppression.

Le 23 juillet éclatent des accidents asphyxiques : angoisse, soif d'air, voix cassée, tirage, et cyanose qui se généralise bientôt. Malgré cet état dramatique, cette atroce sensation d'oppression, la malade demeure euphorique et « pense bientôt rentrer chez elle ».

Le 26 juillet, après trois jours d'asphyxie progressive, sans coma préalable, la mort survient subitement, trente-cinq jours après le début clinique de la maladie. Une cuti-réaction tuberculinique faite l'avant-veille de la mort avait été négative.

A l'autopsie, les poumons sont, à la coupe, occupés par de très nombreux nodules disséminés; ils ont le même aspect au sommet et à la base, ils sont assez volumineux, à centre nettement caséeux, à contour irrégulier, en rosace ou polycyclique.

A la partie moyenne du poumon gauche se voient deux ou trois nodules un peu plus volumineux, centrés par une minuscule cavité. Les deux poumons, lourds, sont infiltrés d'une abondante sérosité sanglante.

Au hile se voient deux ou trois ganglions anthracosiques à centre caséeux.

Pas de trace d'un foyer tuberculeux parenchymateux ancien.

Le foie, la rate, les reins, la séreuse péritonéale sont parsemés de granulations grises, très fines. Pas de lésions méningées macroscopiquement visibles.

L'*examen histologique* montre au faible grossissement que les nodules pulmonaires sont de taille fort inégale. Les uns sont volumineux ; d'autres sont très petits, arrondis, isolés dans un parenchyme pulmonaire à peu près sain.

L'étude histologique détaillée de ces différents nodules permet de constater immédiatement un premier fait: il n'y a aucun rapport constant entre le volume d'une formation tuberculeuse et sa structure.

On peut voir ici en outre que les lésions répondent à deux types :

Les unes réalisent des îlots « bronchio-pneumoniques » évidents, centrés par du caséum, entouré lui-même d'un réseau de fibrine dense; à sa périphérie se trouvent les diverses lésions très étendues d'alvéolite que nous avons rencontrées, à des degrés variables, dans toutes nos observations.

a) Ces îlots bronchio-pneumoniques sont toujours en contact avec une bronche

ou avec un vaisseau ou souvent avec les deux. Nous ne saurions dire s'il faut conclure à la présence de tel ou tel organe au centre de la lésion, que l'apport du bacille s'est fait par voie bronchique ou vasculaire. La diversité même des aspects nous semble s'opposer à tout essai de déduction. Parfois le vaisseau ou la bronche se trouvent à la périphérie du nodule tuberculeux. Leur paroi partage ainsi le sort commun, c'est-à-dire subit la caséification; on voit ainsi des veinules interrompues dans leur trajet, thrombosées, nécrosées, des bronchioles à paroi partiellement détruite, brèche par laquelle tend à passer le contenu caséifié du tubercule dans la lumière bronchique.

b) Les îlots d'alvéolite tuberculeuse sont souvent beaucoup plus limités, réduits à deux ou trois alvéoles, dont le contenu, fait des grandes cellules éosinophiles habituelles et d'un réseau fibrineux dense, est en voie de nécrose.

c) Enfin il peut exister des formations faites de plages assez diffuses d'alvéolite de divers types : diapédétique, « catarrhale », fibrineuse. Les capillaires interalvéolaires sont là considérablement congestionnés. De telles lésions, pour n'être pas organisées en foyers circonscrits, mutilants, n'en sont pas moins le siège d'un processus de caséification étendue qui frappe les cellules « desquamées » et surtout la fibrine sans intéresser les parois de l'alvéole. L'aspect réalisé de caséification « en damier », presque toujours observé à la périphérie des nodules bronchio-pneumoniques, est ici très étendu et situé loin de tout tubercule. Les colorations au Ziehl révèlent la présence d'un ou de deux bacilles dans la plupart des alvéoles.

Mais la majorité des nodules tuberculeux sont dans ce cas des nodules folliculaires ou en voie d'organisation folliculaire.

a) Les uns, en effet, seraient très semblables aux précédents si l'on ne voyait la nécrose caséeuse pénétrée par des fibrilles collagènes plus ou moins serrées, et des lymphocytes s'insinuer en suivant les cloisons interalvéolaires jusqu'à la périphérie du tubercule où ils se fixent.

b) Ailleurs, il s'agit véritablement de nodules plurifolliculaires giganticellulaires, toujours abondamment pourvus de collagène et de fibroblastes.

La participation alvéolaire est presque toujours reconnaissable dans de telles lésions.

Les bacilles y sont fort rares.

Les lésions vasculaires, les lésions interstitielles déjà rencontrées dans de nombreux cas ne présentent rien qui mérite mention spéciale.

Les granulations du foie, de la rate sont des lésions folliculaires.

OBSERVATION XXIV

(Inédite. — Recueillie dans le service de mon maître, M. le docteur Babonneix.)

Granulie chronique. Réveil des lésions pulmonaires. Dissémination miliaire généralisée. Durée : quinze mois. Lésions mixtes.

L... (Roger), âgé de dix-huit ans, entre à l'hôpital de la Charité le 7 août 1928. Il est d'apparence frêle; il est grand, mince, son thorax est étroit, son visage pâle.

Bien portant jusqu'en juillet 1927, il fut pris à ce moment, alors qu'il était en province, de fièvre intense et de toux; il dut cesser son travail rapidement et s'aliter. Huit jours durant, sa température est restée élevée. La convalescence fut longue; son appétit ne revenait pas: son poids, qui avait, en quelques jours, beaucoup diminué, restait stationnaire : le médecin qui le soignait l'envoya consulter dans un dispensaire de la ville voisine de sa résidence. On fit plusieurs examens bactériologiques de la légère expectoration qu'il présentait; on n'y trouva jamais de bacilles. On fit un cliché radiographique dont il n'a jamais su exactement ce qu'il avait montré. Mais il vit changer la physionomie de ceux qui l'examinaient et son médecin lui enjoignit de rester à la campagne et de se mettre au repos complet.

En septembre 1927, il avait repris ses forces; il mangeait « comme quatre », il dormait bien, il ne toussait pas et ne crachait pas; il n'avait pas de fièvre, il était seulement un peu essoufflé lorsqu'il marchait vite. Il revint alors à Paris et reprit son travail.

L'hiver se passa sans nul incident.

Ce n'est qu'à la fin de juillet que, fatigué, inquiété par une petite toux matutinale pénible, par l'amaigrissement qu'il avait constaté, il alla consulter. Sur le vu d'une radiographie, on lui conseilla d'entrer immédiatement à l'hôpital. Ce malade, dans les antécédents personnels éloignés ou héréditaires duquel on ne peut trouver aucun accident de tuberculose, n'en présente non plus aucun signe physique probant. L'examen de l'appareil respiratoire ne révèle chez lui qu'une rudesse de la respiration à la partie supérieure du poumon droit. Il tousse à peine et son expectoration est insignifiante; il n'a pas de douleurs thoraciques.

Il a bon appétit et demande à se lever.

Mais il éprouve une lassitude générale intense, surtout le soir : il est facilement dyspnéique; sa température se montre un peu irrégulière; elle se maintient aux environs de 37°5 et atteint parfois 38° le soir.

L'examen des différents viscères ne révèle aucun signe pathologique. La tension artérielle est de 9-6. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Un examen radiologique sous l'écran ne montre aucune opacité pathologique dans les deux champs pulmonaires. L'amplitude des mouvements des coupoles diaphragmatiques est un peu faible, les sinus costo-diaphragmatiques sont clairs, aigus, mobiles. Les hiles sont normaux; les sommets s'éclairent à la toux.

Plusieurs recherches des bacilles de Koch sont faites successivement dans les quelques particules purulentes qu'on trouve au fond du crachoir. Elles sont toutes négatives. On abandonne un moment, devant l'absence de tout signe physique, radiologique et bactériologique, l'hypothèse première de tuberculose « au début ».

Une infection urinaire, auriculaire, est cherchée pour trouver la cause de l'asthénie et de la fébricule. On fait une séro-réaction de Wassermann. Toutes les recherches, bien entendu, restent vaines.

C'est alors qu'une radiographie, le 24 août, montre la dissémination « granulique » pulmonaire la plus caractéristique. Les grains opaques sont isolés les uns des autres, surtout au sommet où, du fait de la moindre épaisseur, sans doute, des poumons en ce point, ils apparaissent moins nombreux et sont parfaitement isolés dans la clarté environnante du parenchyme pulmonaire. Nulle part n'existe d'opacité volumineuse. Le hile droit est anormal dans son étendue et dans sa forme.

Dans les premiers jours de septembre, l'état du malade change.

La température s'élève maintenant un peu au-dessus de 38° le soir, atteignant même 39° le 6 septembre; la courbe en deviendra désormais plus irrégulière. L'appétit diminue et, avec lui, les forces.

La toux devient fréquente; l'expectoration est bientôt beaucoup plus abondante, muqueuse et spumeuse; on n'y peut encore trouver de bacilles tuberculeux.

L'auscultation permet de percevoir quelques râles secs au sommet droit, dont la sonorité reste normale. Le 15 septembre, la perte de poids, qui avait été au total de 7 kilos de juillet 1927 à juillet 1928, s'est accrue de 3 kilos depuis le 24 août. Un peu de diarrhée survient, accompagnée de quelques coliques. Le foie est un peu gros et douloureux, la rate cliniquement normale.

Le 27 septembre, la température est, depuis deux ou trois jours, autour de 39°. L'auscultation révèle de nombreux râles sous-crépitants à la moitié supérieure du poumon droit et quelques-uns au sommet gauche.

Partout ailleurs sont disséminés des râles secs. Les deux sommets sont submats.

Une radiographie faite le 28 montre une modification profonde de l'image précédente. De volumineux nodules opaques juxtaposés, plus ou moins confluents, à contours flous, envahissent les deux champs pulmonaires. Autour d'eux, et surtout aux sommets, se voient encore parfaitement les grains miliaires constatés auparavant. Le 2 octobre, le malade est en proie à une violente dyspnée : angoisse, battement des ailes du nez, mouvements respiratoires rapides ; tirage, cyanose. La poitrine est envahie de râles. Le 3, la cyanose augmente; un demi-coma apparaît; la mort survient le 4 octobre, quinze mois après le début de la maladie, un mois après le réveil des lésions miliaires anciennes. Le 3 octobre, on aurait trouvé deux ou trois bacilles dans les crachats.

A l'autopsie, les deux poumons sont lourds, splénisés sur presque toute leur hauteur; la coupe révèle leur congestion intense. Ils sont libres d'adhérences pleurales. Sur leur tranche de section, ils apparaissent parsemés de deux sortes de formations nodulaires dès l'abord totalement différentes.

Les unes sont des « tubercules miliaires ». D'autres sont des « granulations » homogènes, arrondies, saillantes, grises en totalité, de consistance dure. Les unes et les autres voisinent de très près, jusqu'à se toucher.

Il est impossible de trouver que le siège de toutes ces lésions soit en quelque façon réglé par le siège des axes broncho-vasculaires. La dissémination est totale, sans ordre spécial.

Le foie est gras et criblé de granulations grises.

La rate, peu augmentée de volume, participe également à cette dissémination miliaire. Les reins sont macroscopiquement sains.

L'étude histologique de ce cas permet, nous semble-t-il, des constatations du plus haut intérêt, car elle montre la coexistence de lésions déjà anciennes, organisées, et de lésions plus jeunes, caséeuses.

Dans certains fragments (lobe supérieur du poumon droit surtout), la plupart des nodules sont des îlots d'alvéolite caséifiés en leur centre, sans aucune organisation folliculaire. Leur volume est extrêmement variable. Certains semblent intéresser tout un lobule pulmonaire, en dépassent même les limites et sont centrés par le pédicule broncho-artériel intralobulaire. La bronche détruite est l'amorce d'une excavation histologique; l'artériole satellite est parfois encore reconnaissable à la persistance de quelques éléments de son armature élastique.

D'autres sont beaucoup plus limités et n'intéressent que quelques alvéoles pulmonaires dont on peut, de la périphérie vers le centre, suivre l'altération

les noyaux jeunes aux follicules. Les noyaux plus vieux, plus volumineux, plus clairs, dans les cellules bourrées de poussière cellulaire, tombés en détritus, sont rejetés vers la périphérie. Dans les cellules bourrées de poussière cellulaire tombées en détritus on ne trouve ni noyaux ni bacilles. Ces derniers n'ont pas pénétré jusque-là. Ils sont restés *comme d'habitude dans les corps cellulaires.*

Dans le foie, dans la rate on trouve un grand nombre de petits noyaux tuberculeux. La plupart sont dépourvus de cellules géantes et ne renferment pas de bacilles.

OBSERVATION XXV

(Interne : Recueillie dans le service de M. le professeur Brouardel.)

Syndrome typhoïde. Épanchement pleural gauche. Durée : un mois. Lésions non folliculaires à droite, folliculaires à gauche.

Le nommé M... (Robert), âgé de trente et un ans, manœuvre, raconte qu'arrivé à l'hôpital Saint-Antoine le 30 mai 1926 au matin, que fatigué (travaillant depuis une huitaine de jours), il a remonté vers le 1er mai au point de côté gauche ; il n'est venu toutefois qu'à cet hôpital lorsque le mauvais état de santé s'est aggravé. Il a beaucoup maigri, il a eu souvent appétit. Un médecin, appelé antérieurement le 2e mai, a constaté une pleurésie.

Toujours bien portant, notre malade a perdu huit jours une petite sœur, subitement. En novembre 1925 sa femme est morte phtisique peu après avoir donné le jour à un garçon, mort lui-même à deux mois de méningite tuberculeuse.

Le premier abord nous fait apparaître un malade pâle, maigre, un peu myalgique ; il a des sueurs nocturnes ; son moral est très instable : « Il faut bien qu'il me tombe ! »

La température est à 39°, son pouls bat à 120, les urines sont peu abondantes (600 centimètres cubes), assez claires, et ne contiennent pas d'albumine. La langue est un peu rouge sur la pointe, mais rose sur les bords et humide.

Il a de la diarrhée.

Il accuse un point de côté gauche supportable, et nous fait également remarquer quelques bourdonnements, mais il ne crache pas. Il est un peu dyspnéique (32 respirations par minute).

A l'examen du poumon confirme l'existence d'un épanchement gauche, d'abondance peu abondante, n'atteignant pas le tympanisme de l'aisselle. La matité s'élève par l'épine de l'omoplate. Des râles secs sont perçus sur toute l'étendue du poumon droit.

L'abdomen est un peu douloureux. Le foie descend légèrement ; rebord mousse. La rate semble normale.

L'examen du cœur ne révèle pas de signes particuliers. La tension artérielle est de 2-6.

Une intradermo-réaction tuberculinique se montre faiblement positive.

Devant le tableau, le diagnostic de pleurésie tuberculeuse semble s'imposer. Mais l'anémie profonde, l'état général, la diarrhée, le pouls faible et surtout les râles secs perçus à droite suffisent à nous faire craindre l'hypothèse d'une dissémination miliaire.

Une radiographie, faite le 11 mai, ne peut la confirmer. En dehors de l'ombre de l'épanchement gauche, elle ne montre qu'un voile diffus de la base pulmonaire droite. Ça et là, et surtout à la base, il y semblerait avoir quelques opa-

cités très discrètes, de contour peu net, qui semblent accompagner les arborisations vasculaires. Nous ne pouvons les interpréter comme des nodules miliaires.

Le 1er juin, la cyanose et la polypnée augmentent ; une ponction évacuatrice de la plèvre gauche ne les améliore pas. Elle retire 400 centimètres cubes d'un liquide séro-fibrineux riche en albumine, à formule mixte : lymphocytes et polynucléaires.

Un frottement péricardique est perçu, qui vient encore rendre plus probable le diagnostic de dissémination miliaire.

Le 3 juin, la torpeur est invincible; un délire tranquille survient dans la nuit.

Le 4 au soir, notre malade succombe brusquement.

A l'autopsie, on trouve le poumon gauche refoulé légèrement vers le hile par un épanchement de 500 centimètres cubes environ.

Les deux feuillets de la plèvre sont tapissés de quelques fausses membranes lâches, sous lesquelles se voient quelques nodules caséeux, du volume d'une petite lentille.

A la coupe des deux poumons, dont la consistance est normale, malgré une congestion intense, se voient des nodules de taille très inégale, variant de celui d'une tête d'épingle à celui d'un pois, les uns gris et translucides, les autres franchement caséeux, isolés, arrondis, accompagnant le plus souvent les axes broncho-vasculaires. Ils sont relativement peu nombreux à droite ; on ne peut, sur une coupe vertico-sagittale du poumon, en compter qu'une quarantaine; mais, à gauche, leur abondance est considérable et se présente sous l'aspect caractéristique des granulations tuberculeuses.

Sur l'épicarde, sur la séreuse péritonéale, dans le foie et la rate, se voient de multiples granulations grises.

Quelques tubercules plus volumineux sont visibles dans le foie.

Histologiquement, les lésions nodulaires se sont révélées fort différentes à droite et à gauche.

Dans le poumon droit, il s'agit de larges îlots bronchio-pneumoniques, à centre caséeux volumineux, parfois confluents, réunis les uns aux autres par des nappes plus ou moins continues de splénisation pulmonaire.

Dès le premier examen au faible grossissement des fragments du poumon gauche, on constate que les lésions y sont totalement différentes.

La grande majorité des nodules tuberculeux a ici une structure folliculaire typique; les cellules géantes y sont fort nombreuses, chaque nodule en compte six à sept. La nécrose centrale est le plus souvent lobulée par des fibres collagènes; on y trouve, de façon quasi constante, le vestige élastique des cloisons alvéolaires préexistantes. A la périphérie du nodule, les cellules épithélioïdes voisinent avec des fibroblastes qui pénètrent la masse caséeuse.

La ceinture lymphoconjonctive présente des hiatus qui ne sont autre chose que les vestiges des alvéoles pulmonaires situés à la périphérie du nodule primitif ; les fibres élastiques qui les limitent parfois, et surtout leur contenu, permet de l'affirmer : en certains points, ils forment de véritables cavités arrondies, mais petites, ou allongées, ou étranglées, toutes tapissées par un revêtement continu de cellules cubiques : dans quelques-unes de ces cavités se trouvent une ou deux cellules volumineuses ; ce sont là des alvéoles atélectasiés, dont le revêtement a pris le type « fœtal ».

Ailleurs, il n'y a pas de revêtement « épithélial » à ces hiatus : ils sont comblés par des amas de cellules rondes éosinophiles ; ailleurs encore, on voit

ces cellules « desquamées » de la paroi d'un alvéole préexistant subir une métamorphose épithélioïde caractéristique; une ou deux cellules géantes apparaissent, dont on peut ainsi suivre l'histogénèse à partir de la cellule ronde alvéolaire.

De nombreux capillaires, tous bourrés d'hématies, trouent la ceinture lymphoconjonctive du follicule; ils ont la structure des capillaires embryonnaires; nul doute qu'il s'agit des capillaires interalvéolaires qui, déformés, mutilés, bourgeonnant aussi, forment dans la plupart des cas un réseau très serré.

Telle est la structure de la plupart des nodules rencontrés dans le poumon gauche.

Les îlots caséeux non folliculaires sont rares. Leur aspect ne présente pas de particularité. Les uns et les autres siègent en parenchyme à peu près sain. Les vaisseaux sont quasi normaux ; les bronches, sauf voisinage immédiat avec une « granulation », ne présentent que des lésions minimes.

Le réseau alvéolaire est, en beaucoup d'endroits, intact, mais le processus interstitiel se retrouve entre certaines formations tuberculeuses, ou entre elles et l'axe broncho-vasculaire le plus voisin, ou entre elles et la plèvre ; il est ici dépourvu de collagène, constitué par une congestion intense, par de l'œdème et par une infiltration de cellules rondes à petit noyau, de polynucléaires, de lymphocytes et de plasmocytes.

En deux ou trois points, il nous a été donné d'observer, à quelque distance d'un follicule à centre caséeux, des lésions qui ont particulièrement retenu notre attention.

A côté d'alvéoles remplis exclusivement de cellules rondes « desquamées », peuvent s'en voir deux ou trois dans lesquels la métamorphose épithélioïde de ces cellules est en pleine évolution. Des cellules géantes caractéristiques y sont déjà formées (fig. 27 et 28).

La paroi des cavités alvéolaires où se constitue ainsi un follicule élémentaire est profondément altérée.

Les fibres élastiques y sont fragmentées, ou bien ont perdu leurs affinités tinctoriales spécifiques ; des fibrilles collagènes nombreuses y apparaissent, et surtout survient un afflux de lymphocytes et de plasmocytes qui, avec les fibres conjonctives, envahissent bientôt la cavité de l'alvéole pour se placer au voisinage des cellules épithélioïdes.

Des coupes en série nous ont permis de constater que de telles lésions ne font nullement partie de la périphérie d'un quelconque follicule : elles sont isolées dans un parenchyme sain, loin de toute nécrose caséeuse. Il s'agit bien là de follicules élémentaires, d'une lésion intra-alvéolaire d'emblée folliculaire.

Si les bacilles se montrent, comme d'habitude, très nombreux dans les lésions du poumon droit, ils sont, dans celles du poumon gauche, extrêmement rares. C'est à peine si un ou deux corps bacillaires existent dans le caséum des nodules les plus volumineux. Nous n'avons pu en voir dans les follicules élémentaires intra-alvéolaires.

Les granulations du foie, de la rate, sont pour la plupart des nodules pourvus de cellules géantes et de cellules épithélioïdes. Certaines d'entre elles sont constituées uniquement par une plage nécrotique entourée de leucocytes et de cellules volumineuses du type macrophagique.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Il nous est impossible de donner une bibliographie complète de la question des « granulies », et ceci pour plusieurs raisons. Elles ont suscité un si grand nombre de travaux, que l'énumération de ceux-ci serait matériellement impossible.

La plupart des ouvrages dont nous donnons la référence ici contiennent une bibliographie fort importante.

Enfin, il est des publications que nous n'avons pu nous procurer ; il en est aussi, sans doute, qui ont échappé à notre investigation.

Acuna (M.), Brachetto-Brian (D.) et Macera (I.-M.) : « Infection bacillaire d'origine intestinale chez un enfant de deux ans. Tuberculose caséeuse des ganglions mésentériques. Granulie terminale » (Soc. Argentine de Biol., 30 juill. 1925, *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, p. 1014).

Acuna et Bazan (F.) : « Variété subaiguë de la tuberculose miliaire du poumon » (*Arch. latino-amér. de Pédiatrie*, 22, pp. 412-422, juill. 1928).

Aidelsburger : « Uber den Reinfekt bei Organphtise » (*Brauer's Beiträge*, n° 61, fasc. 2, pp. 138 à 143, mai 1925).

Alexander et Beckmann : Roentgenatlas der Lungentuberkulose der Erwachsenen » (*Tuberk. Bibliotek*, Joh. Amb. Barth. Leipzig, 1927).

Arloing et Gimbert : « Variations du pouvoir chimiotactique des leucocytes en rapport avec la virulence du bacille tuberculeux » (*Soc. de Biol.*, janv. 1910).

Arloing, Dufourt et Malartre : *Ann. d'Anat. pathol.*, déc. 1926.

Armand-Delille, Saenz et Bertrand : « Présence d'éléments filtrables du bacille tuberculeux dans le sang d'un enfant atteint de granulie » (*Soc. de Biol.*, 20 oct. 1928).

Armengaud : « Tuberculose miliaire. Séro-réaction de Widal positive » (*Revue intern. de Médec. et de Chir.*, 25 janv. 1911).

Aschoff : « Zur Nomenklatur der Phtise » (*Zeits. für Tuberkulose*, Bd. 27, 1917 ; et *Munch. Med. Wochens.*, n° 6, 1922).

— *Zeitschrift f. d. ges. exper. Med.*, t. L, p. 52, 1926.

— « Sur les processus naturels de guérison de la tuberculose pulmonaire » (*Z. Aufl. München und Wiesbaden*, 1922).

— « Ueber den phtisischen Reinfekt der Lungen » (*Klin. Wochens.*, I, 1929).

Assmann : *Die Lungentuberkulose, ihre Pathogenese, Diagnostik und Behandlung*, Berlin, 1924.

— *Die Roentgendiagnostik der inneren Kranheiten*, 1921.

Auffrecht : *Die chronische Bronchopneumonie (Lungensschwindsucht) und die Granulie (Tuberkulose)*, Magdeburg, 1873.

Backwith et Milizner : « Experimental intratracheal injection of bacillus tuberculosis » (*Am. Rev. of Tuberculosis*, 1926, n° 13, p. 162).

Baer : « Report of a case of healed miliary tuberculosis » (*Amer. Journ. of diseases of children, Chicago*, t. XXVII, 1924, p. 110).

Bard : *Formes cliniques de la tuberculose*, Genève, 1901.

— *Les formes cliniques de la tuberculose pulmonaire*, Maloine, 1927.

Baron : *La bacillémie tuberculeuse*, thèse de Paris, 1903.

Bayle : *Recherches sur la phtisie pulmonaire*, Paris, 1810.

Béclère : « Radiologie », in *Traité de Pathol. méd. et de Thérap. appliquée*, t. XXXII.

Benda : « Discussion des rapports au Centenaire de la Soc. Anat. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. III, n° 9, déc. 1926, p. 945).

— « Zu den neueren pathologisch-anatomischen Auffassungen der Tuberkulose » (*Med. Klinik*, 21 juin 1929, n° 25).

Bergeron (A.) : Thèse de Paris, 1904.

Bernard (Léon), Debré et Baron : « Recherches sur la bacillémie des tuberculeux » (*Ann. de Méd.*, février 1914).

Bezançon et Braun : « Recherches expérimentales sur la pathogénie des foyers tuberculeux secondaires du poumon » (*Bull. Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, 1911, séance du 3 mai).

Bezançon (F.), de Serbonnes et Krebs : « Mort subite chez un tuberculeux pulmonaire par lésion congestive diffuse et hémorragique du poumon » (*Rev. de la Tuberc.*, 3e série, t. I, 1920).

Bezançon (F.) : Discussion des rapports au Centenaire de la Société Anatomique » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. III, n° 9, déc. 1926, p. 941).

Bezançon (F.) et Braun : « L'asphyxie tuberculeuse aiguë » (*Paris Médical*, 20 janv. 1923).

— « Granulation tuberculeuse et tubercule miliaire »; discussion: J.-L. Nicod-Letulle, Brault, de Meyenburg (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. III, n° 9, déc. 1926, p. 957).

Bezançon (F.), Braun (P.) et Duhamel (G.) : « De l'interprétation de l'aspect granuleux et trabéculaire au cours de certaines tuberculoses fibreuses hémoptoïques » (*Paris Médical*, 17e année, n° 8, 19 févr. 1927).

— « De l'interprétation de certains aspects granuleux radiographiques » (*Rev. de la Tuberc.*, 3e série, t. VIII, 1927, p. 406).

Bezançon (F.) et Braun (P.) : « Granulation tuberculeuse et tubercule miliaire » (*Rev. de la Tuberc.*, t. IX, juin 1928, pp. 429-439).

— « Le stade anatomo-clinique précurseur de la phtisie chronique de l'adulte. La Tramite tuberculeuse initiale » (*Presse Médicale*, n° 105, 31 déc. 1927, p. 1601).

Bezançon (F.) et Delarue (J.) : « Etude anatomo-clinique d'une asphyxie tuberculeuse aiguë » (*Ann. d'Anat. path.*, nov. 1929).

Bierman : « Low virulence in miliary tuberculosis » (*Minnesota Med.*, janv. 1922, p. 661).

Blaine : « Roentgenological evidence of apparenthly healed miliary tuberculosis of the lungs » (*Amer. Journ. of Roentgen.*, New-York, 1924, p. 233).

Blazy (C.) : « La tuberculose des troupes sénégalaises » (*Rev. de la Tuberc.*, 3e série, t. VI, 1925, p. 461).

Bleschmidt (J.), Perlmans (H.) et Cohen (L.) : « Acute disseminated bronchopneumonia simulating acute miliary tuberculosis » (*Medical Journal and Record*, vol. CXXIII, n° 3, 3 fév. 1926, p. 174).

Borrel (A.) : *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1893, 7, p. 593 ; 1894, 8, p. 65).

— « Pneumonie et tuberculose chez les troupes noires » (*Ann. de l'Institut Pasteur*, mars 1920).

Bouchut : « De l'hyperesthésie thoracique dans ses rapports avec la tuberculose aiguë » (*Gaz. des Hôpitaux*, 1875).

Bourgeois (Henry) : : « Granulie à évolution insidieuse et apyrétique avec syndrome méningé prédominant, survenue après la vaccination antityphoïdique chez un enfant entaché de tuberculose » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 7, 25 fév. 1921, p. 883).

Bourgeois : « *Granulies curables*, thèse de Paris, 1927,

Bowmann, Winternits et Evan : *Journ. of exper. med.*, 1914, XIX, p. 283.

Bratiano et Llombart : « Recherches nouvelles sur l'histophysiologie du système réticulo-endothélial » (*Ann. d'Anat. path.*, t. VI, n° 7, juill. 1929).

Braun (P.) : *Formes cliniques et pathogénie des foyers tuberculeux*, thèse de Paris, 1911.

Bressy : « Tuberculisation pulmonaire aiguë à forme suffocante » (*Gaz. Hebdom.* 1868).

Brochin : « De la tuberculose miliaire aiguë pharyngo-laryngée » (*Gaz. des Hôp.*, 1875).

Brulé (M.), Huguenin et Foulon (P.) : « Etude anatomo-clinique d'une pseudogranulie à évolution subaiguë » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. IV, n° 9, 1927).

Brulé (M.) et Huguenin (R.) : « « Un cas de pseudo-granulie subaiguë » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 janv. 1928).

Burnand (R.) : « Tuberculose latente. Les états bacillaires chroniques » (*Rev. de la Tuberc.*, 1921, n° 1, p. 26).

— « Physionomie clinique des poussées granuliques au cours de la tuberculose pulmonaire » (*Ann. de Méd.*, 1923, t. I, p. 526).

Burnand (R.) et Sayé : « Granulies froides et granulies chroniques » (*Ann. Méd.*, 1924, p. 365).

Burnand (R.) : « Un cas de granulie chronique avec autopsie et examen histologique » (*Ann. de Méd.*, 1925, t. II, p. 46).

Cadet de Gassicourt : *Traité clinique des Maladies de l'enfance*, t. I, 1880.

Cain et Hillemand : « La tuberculose de primo-infection chez l'adulte » (*Ann. de Méd.*, t. XII, 1923).

Calmette (A.) : *L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux*, 3e édit., 1928, Masson, éditeur.

Cardis (F.) : « Etudes radiologiques de la classification de la tuberculose pulmonaire d'Aschoff-Nicol » (*Rev. Méd. de la Suisse romande*, avril 1925).

Cardis : « Quels sont les rapports entre tuberculose exsudative et productive? » (*Rev. Méd. de la Suisse romande*, juin 1925).

Caussade (G.) et Doumer (Ed.) : « Granulie pleuro-pulmonaire à allure clinique de typho-bacillose chez un diabétique » (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 22, p. 942, 30 juin 1921).

CHARCOT et GOMBAULT : « Note sur la structure et le mode de formation des cellules géantes dans le tubercule » (*Gaz. Méd. de Paris*, 1878).

CHARCOT, in LAVERAN : « Contribution à l'étude de la tuberculose aiguë », 1873.

VALENTINO-CHIODI : « Sulla natura delle cellule libere del polmone e del rivestimento dell'alveolo polmonare » (*Arch. d'Anat., d'Histol. et d'Embryol.*, t. VIII, 1928, pp. 311-358).

CHRISTY : *De la tuberculose aiguë à forme asphyxique*, thèse de Paris, 1876.

CLAUDE : *Asphyxie tuberculeuse aiguë*, thèse de Paris, 1921, L. Arnette, édit.

CODINA CASTELLVI : « Granulia pulmonar neuropatia y purpura hemorragica consecutiva curicion » (*Revista de Médic. y cirurg. practicas*, n°s 412 et 413, 29, p. 1893).

COLLON : « De l'effet du blocage du système réticulo-endothélial sur l'immunité naturelle ou acquise » (*Arch. intern. de Med. expérim.*, 3, p. 273 ; 1927).

CORNET : *Acute general miliary tuberculosis*, trad. Tinker, London, Bâle, 1914, in-8°, 115 p.

CORNIL : « Du tubercule dans ses rapports avec les vaisseaux » (*Arch. de Physiologie*, 1868).

COULAUD, LACOMME et WALTIS : « Un cas de tuberculose miliaire (lésions d'alvéolite) chez un enfant extrait par césarienne » (*Soc. d'Et. scient. de l'Œuvre de la Tuberc.*, 12 mai 1928).

COULAUD : « Effet des injections intraveineuses massives de bacilles biliés » (*Ann. de l'Institut Pasteur*, mars 1927).

COURCOUX et GILSON : « L'effacement des images radiologiques du poumon » (*Rev. de la Tuberc.*, 3e série, t. VIII, 1927, p. 397).

COURCOUX (A.) : « Apoplexie pulmonaire diffuse très étendue des deux poumons avec purpura hémorragique, complication terminale d'une granulie » (*Rev. de la Tuberc.*, 3e série, t. III, 1922, p. 401).

COURMONT (PAUL) : « Les bases expérimentales des réactions d'allergie dans la tuberculose » (Rapp. au VIe Congrès national de la Tuberculose, Lyon, 11-14 avril 1927, in *Rev. de la Tuberc.*, 3e série, t. VIII, 1927, p. 145).

CRISTAU et POUMEAU-DELILLE : « Myélite aiguë à prédominance de poliomyélite au cours d'une granulie » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1926, p. 1494).

DAMAS : *Contribution à l'étude de la granulie à forme thoracique dans la première et la moyenne enfance*, thèse de Paris, 1924, n° 12.

DAVID et LIMOUSIN : « Un cas de tuberculose équine » (*Rec. de Méd. vétérinaire*, t. CI, 30 oct. 1925, pp. 324-328).

DEBRAY (J.) : « Tuberculose pulmonaire suraiguë de l'enfant » (*Rev. de la tuberc.*, 3e série, t. VI, 1925, p. 524).

DEBRÉ (R.), PARAF (J.) et L. DAUTREBANDE : « La période antéallergique dans la tuberculose expérimentale du cobaye » (*C. R. Soc. de Biol.*, nov. 1920, t. LXXX, n° 23, p. 986).

DECLOUX et RIBADEAU-DUMAS : « Diagnostic radiologique de la granulie pulmonaire » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, t. XXXV, 1913, p. 581, séance du 7 mars).

DEELMAN (H.-T.) : « Granulie du poumon dans une tuberculose généralisée chronique » (*Nederl. Tijdschr. v. Geneesk*, I, 1878-1882, 21 avril 1928).

DIOTIN-MORGAN (A.) : « Acute miliary tuberculosis » (*Med. Journ. of Australia*, vol. II, n° 26, 26 déc. 1925, p. 724).

DOUBROW et FROMENT : « Les réactions de la substance fondamentale conjonctive dans la tuberculose pulmonaire » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VI, n° 3, mars 1929, p. 325).

DUMITRESCU-BALDWIN : « Scarlatina si Tuberculoza » (*Spitalul* XLII, n° 2, fév. 1922).

DUNHAM et STAVLEM : « X-ray observations of the pathogenesis of pulmonary tuberculosis » (*Tubercle*, V, 1924, p. 228).

EMPIS : *De la granulie, ou maladie granuleuse connue sous les noms de fièvre cérébrale, de méningite granuleuse, d'hydrocéphalie aiguë, de phtisie galopante, de tuberculisation aiguë*, etc., Paris, 1865.

ERSKOV : « Recherches sur le sort des bacilles tuberculeux plus ou moins virulents chez des lapins après injections intraveineuses » (*Soc. dan. de Biol.*, 15 oct. 1926, in *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCV, p. 1215).

FAVRE (M.) et CONTAMIN : « La syphilis pulmonaire granulique. Formes anatomiques et cliniques. Syphilis et tuberculose pulmonaires aiguës » (*Lyon Médical*, n° 31, 29 juillet 1928).

FERRER (D.) : « Pathogénie et séméiologie de la miliaire » (*Ars. Méd.* 4, pp. 81-88, mars 1928).

FLEISHNER (F.) : « Beitrag zur Frage der exsudativen Form der Lungentuberkulose. Eine klinisch-pathologische Studie » (*Brauer's Beiträge*, n° 61, fasc. 5, p. 442, août 1925).

FRAENKEL : « Ueber die Miliartuberkulose der Pharynx » (*Berlin. Klin. Wochens.*, 1876).

FRIED : « Defensive and metabolic apparatus of lungs; lunds and macrophage system » (*Arch. of Sath*, VI, p. 1008 ; 1928).

GATÉ (J.), DECHAUME (J.) et GARDÈRE (H.) : « Granulie pulmonaire syphilitique » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 3e série, 45e ann., n° 15, 13 mai 1929, p. 581).

GIMBERT : Article « Tuberculose aiguë » in *Traité Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix*, XVIII, II.

GIRAUD et SÉDAD : « Les conceptions allemandes actuelles sur l'évolution générale de la tuberculose et sur la classification des formes anatomo-cliniques de la tuberculose pulmonaire » (*Revue de la Tuberc.*, n° 1, 1924).

GIRAUD : — « Contribution à l'étude des granulies chroniques du poumon » (*Paris Médical*, 1927, 25 juin, p. 677).

GOYENA : « Granulia discreta » (*Semana Medica*, Buenos-Aires, 1924, p. 576).

GRAEF et KUPFERLE : *Die Lungenphtise (Ergebnisse vergleichender Röntgenlogisch-anatomischer Untersuchungen)*, Julius Springer, édit., Berlin, 1923.

GRAEF (SIEGRIED) : Ueber die Bedeutung der Röntgenplatte für die Forschung der Lungentuberkulose » (*Zeitsch. für Tuberk.*, t. XLIV, f. 4, 1926, pp. 304-315).

GRANCHER : « Etude sur le tubercule et la pneumonie caséeuse » (*Arch. de Physiologie*, 1872).

— « Evolution de la granulation tuberculeuse (*Gaz. Méd. de Paris*, 1877).

GREENGARD : « Miliary Tuberculosis in children (Clinical and pathological report of cases) » (*Amer. Rev. Tuberc.*, 18, pp. 392-403, oct. 1928).

GROBER : « Behandlung der akuten Miliartuberkulose » (*Deutsche Mediz. Wochen.*, Leipzig, 1926, n° 6, pp. 9-12).

Crünebi rg : « Die entzündlichen Reaktionen bei Erst-und Reinfektion mit swach virulenten Tuberkelbazillen bei Merschweinschen » (*Krankheit.*, V, 1927, p. 329).

Gueguetchkori : « Le ferment lipolytique du sang, les lymphocytes et la réaction de Pirquet dans la tuberculose » (*Revue de la Tuberc.*, n° 3, juin 1928, p. 390).

Guinard : « Un cas probable de Granulie froide » (*Bull. de la Soc. de Méd. des Sanat. et Disp. H. S.*, déc. 1926, n° 6, pp. 9-12).

Hammès : *Congrès de Pédiatrie*, Amsterdam, 1925.

Haudek : « Die wichtigsten Typen der Röntgenbilder des Lungentuberkulose » (*Wiener Méd. Wochens.*, n° 51, 18 déc. 1926).

Hautefeuille : *Contribution à l'étude de la granulie froide et chronique*, thèse, 1926, Chahine, édit.

Hébert : « Un cas de granulie pulmonaire guérie par la vaccinothérapie antituberculeuse » (*La Clinique*, juin 1928, p. 269).

Heinrichs : « Urochromogen diazo Blutbild und Blutsenkung bei der Lungen tuberkulose » (*Zeits. f. Tuberk.*, 48 H, I, 1927, p. 36).

Henké : « Die Herkunft der grossen Exsudatzellen bei der Lugentuberkulose (*Verhandl. d. Deuts. path. Ges.*, 1929, n. XXIV).

Henschen : « Intrakapilläre Tuberkelbildung » (*Verhandl. d. Deutschen path. Ges.*, 1929, n. XXIV).

Hérard (H.), Cornil (V.) et Hanot (V.) : *La phtisie pulmonaire*, 2e édit., 1888, F. Alcan, édit.

Héraux : *Les broncho-pneumonies ou pneumonies en foyers chez l'enfant. Etude anatomique de quelques formes suraiguës et aiguës*, thèse de Paris, 1929, Masson et Cie, édit.

Hirosiri Minami : « Reticulo endothélial system and tuberculosis immunization » (*Kekkeku*, vol. VIII, n° 7, sept. 1925).

Hochstetter : « Cas de granulie généralisée » (*Med. Welt.*, pp. 1435-1437, 22 oct. 1927).

Hortopan : « Granulie pulmonaire au cours d'une dilatation kystique des bronches à topographie lobaire » (*Bull. et Mém. Soc. Anat. de Paris*, n° 3, p. 171, mars 1924).

Huebschmann : « Ueber primare Herde, Miliartuberkulose, und Tuberkulose Immunität » (*Münchener Medizin. Wochens.*, 1922, n° 48, p. 1654).

Huebschmann et Arnold : « Beiträge zur pathologischen Anatomie der Miliartuberkulose » (*Virchow's Archiv*, n° 249, pp. 165 à 216, 1924).

Huebschmann : *Handbuch der Tuberkulose Fürsorge*, München, 1926.

— « Bemerkungen zur Entstehung der Miliartuberkulose » (*Med. Klinik*, n. 47, 22 nov. 1929, p. 1822).

— *Patholog. Anat. der Tuberkulose*, Berlin, 1928.

— « Referat über die Entstehung und Entwicklung der Tuberkulose im Lichte neuerer Forschung » (*Verh. d. deut. path. Ges.*, 1929, XXIV, p. 103).

Huguenin (R.) et Delarue (J.) : « Granulie et tuberculose miliaire à topographie lobaire » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. V, n° 7, juillet 1928).

Huguenin (R.), Foulon (P.) et Delarue (J.) : « Le revêtement de l'alvéole pulmonaire. Ses destinées pathologiques » (*Ann. d'Anat.*, n° 7, juill. 1929).

Isambert : « Angine tuberculeuse » (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1872).

Jaccoud (S.) : *Leçons de clinique médicale faites à l'Hôpital Lariboisière*, Paris 1873.

JACCOUD : *Traité de pathologie interne*, t. II, 7e édit., Paris, 1883.

— « Granulose suffocante » (*Leçons de Clinique médicale*, 1888, 5e leçon).

JACOB et COURNAND : « Trois cas de tuberculose pulmonaire chronique avec images radiologiques finement nodulaires disséminées » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 44e année, n° 26, 26 juill. 1928, p. 1239).

JAQUEROD : *Les processus naturels de guérison de la tuberculose pulmonaire*, 1 vol., Paris, 1915, Masson, édit.

— « La lobulite tuberculeuse, lésion pulmonaire » (*Ann. de Méd.*, t. XIX, n° 1, janv. 1926).

JONG (S.-L. DE) . « La syphilis broncho-pulmonaire » (*Ann. d'Anat. pathol.*, 3e année, n° 3, mars 1926).

JOUSSET (ANDRÉ) : « La granulie » (*Le Monde Médical*, n° 676, 15 oct. 1925).

KAHN : « Chronic miliary pulmonary tuberculosis of low virulence » (*Amer Rev. of Tuberc.*, Baltimore, 1923-1924, VII, p. 41).

KARWACKI : « Septicémie à bacilles de Koch dans la tuberculose expérimentale du cobaye » (*Rev. de la Tuberc.*, 1924, p. 658).

KERN (VON) et JOHAN : « Ueber die Möglichkeit der Theilung der Miliartuberkulose » (*Beitr. zur Klin. der Tuberk.*, Berlin, 1923, p. 41).

KLEMPERER et SALOMON : « Séro-diagnostic et diagnostic de l'activité de la tuberculose » (*Medizin. Klinik*, t. XXI, n° 4, 25 janv. 1925).

KORTEWEG (R.) : « Allergie und Miliartuberkulose » (Supplément au *Frankfurter Zeitsch. f. Pathologie*, Bd. XXIX, 1923).

KORTEWEG et LÖFFLER : « Allergie, Primäraffekte und Miliartuberkulose. Nach experimentellen Untersuchungen am Meerschweinschen » (*Frankf. Zeitsch. f. Path.*, Bd. 31, 1925).

KOSSOVITCH : « A propos de la morphologie du virus tuberculeux » (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, 11 déc. 1926, p. 1487).

KOSTENISCH et VOLKOW : *Arch. de Méd. expérim.*, 1892, 4, 741.

KRAEMER : « Zu den Verlaufsformen und der Diagnose der Miliartuberkulose » (*Centralbl. f. die ges. tuberk. Forsch.*, Wurzburg, 1918, p. 2).

KRAUSE (ALLEN-K.) : « The localization of tuberculous infection in the rabbit, with particular reference to that in the lungs » (*Amer. Rev. of Tub.*, vol. XIV, sept. 1926, n° 3, pp. 243-270).

— « Summary, analysis and applications of the studies on tuberculous infection » (*Am. Rev. of Tuberc.*, vol. XIV, n° 3, sept. 1926, pp. 271-315).

LAENNEC (R.-T.-H.) : *Traité de l'Auscultation médiate et des Maladies des poumons et du cœur*, 4e édit., annotée par Andral, Paris, 1837.

LANDOUZY : « Typho-bacillose », 15e leçon de la Charité, 1885 (*Journ. de Médec. et de Chir. pratique*, 1885, p. 488, Congrès de Washington, 1908).

LANDOUZY et LAEDERICH : « Septicémie bacillaire aiguë sans localisation » (*Presse Médicale*, 7 nov. 1908, n° 90).

LANGERON et JEANNIN : « Granulie pulmonaire sans signes d'auscultation révélée par la radiographie et la recherche du bacille de Koch dans le sang » (*Soc. Nat. de Méd. et des Sciences Méd. de Lyon*, 17 févr. 1926).

LA TORRE : « Contribution clinique à l'étude de la granulie sans fièvre » (*Riforma Medica*, 30 mars 1925).

LAVERAN : « Contribution à l'étude de la tuberculose aiguë » (*Rev. Méd. milit.*, 1873).

LAYDEKER : *Considérations sur la symptomatologie et le diagnostic de la tuberculose aiguë à forme typhoïde*, thèse de Paris, 1876.

LEMAIRE et TURQUETY : *Presse Médicale*, 1923.

LEMIERRE, KINDBERG et BERNARD (E.) : *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1924, p. 1582.

LEMIERRE et BERNARD (E.) : « Gangrène pulmonaire à évolution mortelle au cours d'une tuberculose aiguë granulique » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, p. 1587, 21 nov. 1924).

LENK (R.) : « Diagnostic radiologique différentiel entre carcinose miliaire et tuberculose miliaire » (*Klin. Wochens.*, 7, pp. 1414-1415, 22 juill. 1928).

LESBOUYRIÈS : « Tuberculose canine » (*Bull. Soc. cent. Méd. vét.*, t. C, 30 déc. 1925, pp. 386-391).

LETULLE : *La tuberculose pleuro-pulmonaire*, Paris, 1914, Maloine, édit.

LETULLE (M.) : *Le Poumon*, Masson, édit., 1919.

LETULLE (M.) et JACQUELIN (A.) : « Contribution à l'étude de l'infiltration bacillaire caséifiante aiguë généralisée. Bacillose aiguë non folliculaire » (*Rev. de la Tuberc.*, 1922, p. 1).

LETULLE et BEZANÇON : « Deux observations d'asphyxie tuberculeuse aiguë non consécutive à la granulie » (*Rev. de la Tuberc.*, 3e série, t. III, 1922, n° 2, p. 184).

— « La granulation tuberculeuse et le tubercule miliaire des poumons » (*Presse Méd.*, 23 sept. 1922).

— « La pneumonie caséeuse » (*Presse Méd.*, 11 févr. 1925, n° 12).

LETULLE et HALBRON : Article « Tuberculose pulmonaire », in *Nouveau Traité de Médecine* (Roger, Widal, Teissier), fasc. XII, 1926, Masson, édit.

LETULLE : « Les conceptions anatomiques actuelles de la tuberculose pulmonaire » (Rapport au Centenaire de la Société Anatomique) (*Ann. d'Anat. pathol.*, 3e année, n° 9, déc. 1926, p. 881).

LETULLE (M.) : « La tuberculose pleuro-pulmonaire » (*Rev. de la Tuberc.*, 3e série, t. VIII, 1927, p. 1).

— *Section d'études scientifiques de l'Œuvre de la tuberculose*, séance du 10 mai 1928.

LEUDET (E.) : *De la phtisie aiguë*, thèse de Paris, 1851.

LIGNAC : « Einige Bemerkungen zur allgemeinen hämatogenen Miliartuberkulose » (*Nederl. Tijschr. voor Geneesk.*, Jg. 67, 1923, n. 7).

LIAMBIAS, MAININI et d'AMATO (W.) : « Tuberculose miliaire et pneumonie catarrhale. Abcès froid post et intracricoïdien. Mort par œdème glottique » (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 44e année, n° 12, 5 avril 1928, p. 584).

LOREY : « Ueber einen Fall von geheilter Miliartuberkulose » (*Fortschritt an dem. Gebiete der Röntgenstrahlen*, Hamburg, 1922, p. 72).

LOUIS : *Recherches anatomo-pathologiques sur la phtisie*, 1825.

LUYS : *Etudes d'histologie pathologique sur le mode d'apparition et d'évolution des tubercules dans le tissu pulmonaire*, Thèse de Paris, 1857.

MACAIGNE et NICAUD : « Sclérose nodulaire du poumon à type miliaire. Relations entre les lésions et les images radiologiques » (*Ann. d'Anat. pathol.*, déc. 1927, t. IV, n° 10 ; *Presse Médicale*, n° 13, 15 févr. 1928, p. 196).

MARFAN : « Phtisie pulmonaire », in *Traité Charcot et Bouchard.*

MARFAN : « La tuberculose des enfants du premier âge » (*Le Nourrisson*, t. XII, n° 5, 1924).

MARTIN (H.) : *Recherches anatomo-pathologiques et expérimentales sur le tubercule*, thèse de Paris, 1879.

MATHIEU : « Les formes atypiques et latentes de la granulie thoracique chez les enfants » (*Journ. de Méd. et de Chir. pratique*, 1924, p. 711).

MAXIMOW (A.) : *Journ. of Tub. Dis.*, 1925, 37, 418.

— « La tuberculose des tissus » (*Ann. d'Anat. pathol.*, 1926, p. 27).

MENETRIER et LEGRAIN : « Infections aiguës simultanées pneumococcique et tuberculeuse. Hépatisation pneumonique et granulie » (*Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 8 nov. 1912, p. 436).

MERKLEN : « Le système réticulo-endothélial » (*Paris-Médical*, XVIII, 85, 1928).

METCHNIKOFF : *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Paris, 1892, Masson, édit.

MEYENBURG (DE) : « Anatomie pathologique de la tuberculose pulmonaire (conception des auteurs de langue allemande) ». Rapport au Centenaire de la Soc. Anat. (*Ann. d'Anat. pathol.*, 3e année, n° 9, déc. 1926, p. 917).

MIHUT : « Un caz de tuberculoza subacuta », Comm. à la Réunion médico-milit. du 7 mars 1924 (*Spitalul* XLIV, n° 4).

MILLER (W.-S.) : « The Reticulum of the Lung » (*Amer. Rev. of tuberc.*, juill. 1923, p. 141; avril 1926, p. 360).

— « Studies on the normal and pathological histology of the lung » (*Amer. Rev. of Tuberc.*, n° 1, mars 1925, p. 1).

— « Its presence in the reparative process of the tuberculous lesion with an without caseation » (*Amer. Journ. of Pathol.*, vol. III, n° 3, mai 1927).

MOURIQUAND, BERNHEIM et PUIG : « La phase radiographique de la granulie pulmonaire chez l'enfant » (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 5 juin 1928).

MURALT (VON) : « Ueber Miliartuberkulose » (*Corresp. Blatt. f. schweiger Aerzte*, Bäsel, 1916, p. 481).

NAGEOTTE (J.) : *L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie. Etudes d'anat. générale et de morphologie expérimentale sur le tissu conjonctif et le nerf.* Alcan, édit., Paris, 1922.

NARIO : « Dos casos de granulia fira » (*Rev. Méd. Latino-Americ.*, avril 1928).

NICOD (J.-L.) : « Discussion au Centenaire de la Société Anatomique » (*Ann. d'Anat. pathol.*, déc. 1926).

NICOL : *Beiträge zur klinik der Tuberkulose*, t. XXX et LII, 1922.

NIEBERLE : « Vergleichende Pathogenese der akuten Miliartuberkulose beim Menschen und bei Tieren » (*Berl. tierärztl. Wochensch.*, 43, 1927, n. 12, S. 185).

NOBÉCOURT, MANTOUX et PERROY : « Intradermo-réaction à la tuberculine chez le cobaye » (*C. R. Soc. de Biol.*, t. XLVIII, n° 29, 29 oct. 1909, p. 437).

NOBÉCOURT : « Granulie pulmonaire chez les enfants » (*Journ. de Médec. de Paris*, 1923, p. 751, et *Médecine infantile*, 1923, XXIX, p. 220).

NORTHRUP : « Disseminated miliary tub. of lungs and skin » (*Amer. Journ. of Diseases of Children*, 7 janv. 1914).

OPIE : « The diagnosis of healed miliary tuberculosis » (*Amer. Journ. Rœntgen*, 11 mars 1924, p. 233).

PAGEL : « Zur Frage der Abstammung der Exsudatzellen bei Käsigerpneumonie » (*Brauer's Beiträge*, n° 61, fasc. 2, pp. 221-229, mai 1925).

PAGEL : « Tuberkulose-Allergie und Retikuloendothel » (*Klin. Wochens.*, VII, p. 700, 1928).

— « Tuberkulose allergie und Bazillenvirulenz » (*Verhandl. d. Deutschen. Path. Ges.*, 1929, n. XXIV).

PAISSEAU et LAMBLING (A.) : « Tuberculose de première infection chez l'adulte » (*Bull. et Mém. Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 3e série, p. 1462, 31 oct. 1924).

PAISSEAU (G.) et BOEGNER (Mlle) : « Tuberculose aiguë et expectoration non bacillifère » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 12, 7 avril 1927, p. 469).

PALLARD : *La granulie discrète*, thèse de Genève, Kundig, 1901.

PETER (MICHEL) : *Leçons de clinique médicale*, t. II, 1879. Asselin et Cie, édit.

PHILIBERT et KOUCHMIR : « Infection et réinfection tuberculeuse intratrachéale chez le cobaye » (*C. R. Soc. de Biol.*, t. XCIV, 13 févr. 1926, p. 380).

PIERSON : « Healed generalised miliary tuberculosis » (*Amer. Rev. Tuberc.*, avril 1926).

POLAK-DANIELS : « Tuberculose miliaire subaiguë » (*Nederl. Tijdschr. vor Geneeskunde*, Haarlem, 1923, p. 2975).

POLICARD : « Les nouvelles idées sur la disposition de la surface respiratoire pulmonaire » (*Presse Médicale*, 5 oct. 1929, n° 80).

PONFICK : « Ueber die Entstehung und Verbreitungswege der acuten Miliartuberkulose » (*Berlin. Klin. Wochens.*, 1877).

POTEZ : *Les classifications française et allemande des formes de la tuberculose pulmonaire de l'adulte. La notion de tramite bacillaire*, thèse de Paris, 1925, Legrand, édit.

PRATSICAS (ANDRÉ) : « Les rapports de la tuberculose granulique avec le purpura hémorragique. A propos de quatre cas avec autopsie » (*Revue de la Tuberc.*, 3e série, t. V, 1924, p. 642).

PRESTON et JEAFFRESON : « Mikulicz's disease associated with arrested miliary tuberculosis » (*Brit. Med. Journ.*, 14 févr. 1925).

RAMOND (F.), BRODIN et CHABRUN : « Erythème noueux prégranulique. Granulie pulmonaire d'évolution particulière » (*Rev. de la Tuberc.*, 3e série, t. VII, 1926, p. 644).

RAMOND (L.) : « La granulie. Ses formes cliniques et son diagnostic » (*Progrès Médical*, n° 44, p. 509, 20 oct. 1921).

RANKE : « Bemerkungen zur klinischen Diagnose der Entwicklungsformen der menschlichen Tuberkulose » (*Munsch. Med. Woch.*, 1922, n° 3).

RÉNON et GÉRAUDEL : « Origine pneumonique inflammatoire des lésions nodulaires de la tuberculose pulmonaire » (*Soc. de Biol.*, déc. 1913).

REY (H. VAN) : « Zur Differentialdiagnose der akuten allgemeinen Miliartuberkulose » (*Berlin. Klin. Wochens.*, t. LVII, n° 24, p. 558, 14 juin 1920).

RIBADEAU-DUMAS et ALBERT WEILL : « Diagnostic radiologique de la granulie chez le nourrisson » (*Soc. de Pédiatrie*, fév. 1913).

RIBADEAU-DUMAS et AMEUILLE ; *Société Anatomique*, 8 oct. 1909, n° 260, p. 664.

RIBADEAU-DUMAS et ROLLAND : « Pneumonie et tuberculose » (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 déc. 1913, p. 834).

RIBADEAU-DUMAS, DEBRÉ et ROLLAND : « La lésion initiale de la tuberculose pulmonaire » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1er mai 1914, p. 803).

RIBADEAU-DUMAS : « Le tubercule d'inoculation pulmonaire infantile et son évolution » (*Revue de la Tuberc.*, n° 1, 1920, p. 33).

RIBADEAU-DUMAS, WEILL (A.) et MAINGOT : « Etude radiologique de la tuberculose pulmonaire du nourrisson » (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1920, p. 1662, séance du 31 déc.).

RIBADEAU-DUMAS : « Tuberculose de l'enfant », in *Traité Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix*, XVIII, II.

RIBADEAU-DUMAS et FOUET : « Tuberculose et maladies phtisiogènes » (*Revue de la Tuberc.* 1924, p. 79).

RIBADEAU-DUMAS et DEBRAY (J.) : « Les pneumonies tuberculeuses du nourrisson » (*Revue de la Tuberc.*, 3e série, t. VI, 1925, p. 512).

RINDFLEISCH : *Anatomie pathologique*, trad. Gross, Paris, 1873.

RIST et AMEUILLE : « La pneumonie tuberculeuse » (*Paris Médical*, 7 janvier 1922).

RIST, ROLLAND, JACOB et HAUTEFEUILLE : « Quelques cas de granulie froide et de granulie chronique » (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 4 juin 1926, t. L, n° 20, p. 934).

— « Contribution à l'étude anatomo-clinique de la tuberculose miliaire » (*Revue de la Tuberc.*, 3e série, t. VIII, 1927, n° 4, p. 625).

RIST (E.) : *La Tuberculose*, 1 vol., A. Colin, édit., Paris, 1927.

ROCH et GILBERT : *Rev. méd. de la Suisse rom.*, oct. 1925.

ROCH et FROMMEL (E.) : « Bronchite capillaire suffocante chez un adulte. Guérison. Image radiologique. Diagnostic différentiel avec la granulie « (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 3e série, 43e ann., n° 28, 1927, 20 oct.).

ROLLAND : *Section d'études scient. de l'Œuvre de la Tuberculose*, 10 déc. 1927.

ROLLAND, JACOB et HAUTEFEUILLE : « A propos de l'anatomie pathologique des tuberculoses miliaires subaiguës et chroniques » (*Ann. d'Anat. path.*, t. III, n° 9, déc. 1926, p. 984).

ROSSIER (PAUL) : « Tuberculose primaire de la trachée et des grosses bronches » (*Schweiz. Médiz. Wochens.*, 1925, n° 6, pp. 128-180).

RYCKEBUSCH (G.) : « De certaines formes de la tuberculose pleuro-pulmonaire chez les Arabes » (*Rev. de la Tuberc.*, 3e série, t. VIII, 1927, p. 530).

SACABEZOS (H.) : « Purpura hemorragica y tuberculosis. Su relacion etiologica » (*Revista de higiene y de tuberc.*, ann. XVIII, 28 févr. 1925, n° 201, p. 30).

SANTE : « Study of miliary tuberculosis by serial radiographic examination evidence indication of chronic form and suggestive of healed form » (*Radiology*, Saint-Paul, n° 3, 1914, p. 4671).

SCHÜRMANN : *Virchow's Archiv*, 260, 1926.

SEEMANN (G.) : « Weitere experimentelle Untersuchungen zur Biologie des Lungengewebes und ueber die mesenchymalen Abwehrvorgänge in allgemeinen » (*Beitr. z. path. Anat. und. z. allgem. Path*, Bd. 79, 1928, p. 1).

— *Ziegler's Beiträge*, t. LXXXI, 1929, p. 508).

— « Ueber den feineren Baud der Lungenalveolen. Beitrag zur Frage des respiratorischen Epithels » (*Beitr. z. pathol. Anat.*, 81, pp. 524-546, ; 1919).

SELIGSOHN (F.) : « Diagnostic et histoire clinique de trois cas de tuberculose miliaire » (*Beitr. z. klin. d. Tuberk.*, 68, pp. 485-496 ; 1928).

SERGENT (E.) et TURPIN (A.) : « Les facteurs de terrain, autres que l'allergie, dans l'infection tuberculeuse » (Rapp. au VIe Congrès Nat. de la Tuberc., Lyon, 11-14 avril 1917, in *Revue de la Tuberc.*, 3e série, t. VIII, 1927, p. 200).

SERGENT (E.) : « La périlobulite tuberculeuse (Etude radiologique). Le rôle des voies lymphatiques dans le processus de tuberculose pulmonaire inters-

titielle de l'adulte » (*Presse Méd.*, 22 mai 1929, n° 41, p. 665, et n° 43, 29 mai 1929, p. 697).

Simon et Abel : « Granulie consécutive à une tuberculose génitale. Tuberculose latente des capsules surrénales » (*Soc. de Méd. de Nancy*, 11-25 juill. 1923).

Stankiewicz : « Diagnostic de la granulie aiguë chez les enfants » (*Arch. de Méd. des Enfants*, nov. 1926, p. 632).

Stivelmann et Hennel : « Chronic pulmonary miliary tuberc. » (*Journ. of the amer. Med. assoc.*, n° 2, 1923).

Tappeiner : « Die Erzeugung allgemeiner Miliartuberkulose durch Einathmung zerstaübter phtisischer Sputa » (*Wien. Med. Presse*, 1877).

Thaon : « De la tuberculose. Infiltration granuleuse du poumon » (*Mouvement Méd.*, 1872).

— *Recherches sur l'anatomie pathologique de la tuberculeuse*, Paris, 1873.

— *Soc. de Biol.*, 1885.

Trémolières et Moussoir : « Granulie froide subaiguë à forme toxique » (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 3e série, n° 19, 7 juin 1928, p. 922).

Tripier : *Traité d'Anatomie pathologique générale*, Paris, 1904.

Turquety : *Etude des septicémies et de la bacillémie tuberculeuse dans le premier âge*, thèse de Paris, 1921.

Umber : « Sporotrichosen ähnlicher Verlauf einer geheilten miliar Tuberkulose » (*Berlin. Klin. Wochens.*, 1920, p. 497).

Vérin : *Etude comparée radiologique et anatomo-pathologique des poumons tuberculeux portant sur des pièces anatomiques*, thèse de Paris, 1922.

Vestea (D. di) : « Infection miliaire aiguë du pharynx » (*Valsalva*, IV, pp. 277-285, juin 1928).

Villemin : *Etude sur la tuberculose*, Paris, 1869.

Waters : « Miliary tuberculosis » (*Prat. Médic.*, t. I, New-York, 1920, p. 569.

Weill, Gardère, Bertoye et Valendru : « Hémoptysie terminale au cours d'une granulie chez un nourrisson de huit mois » (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 18 déc. 1923).

Wettlaufer : « Ueber die Beziehungen der allgemeinen Miliartuberkulose zur Organtuberkulose » (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, Bd. 101, 1923, H. 3/4).

Wigaud et Heitz (E.) : Zur Funktions-Prüfung des Retikuloendothelialen Systems bei Tuberkulösen » (*Klin. Wochens.*, VII, p. 388, 1928).

Woesner (R.) : « Pathologisch-anatomische Bemerkungen zur Tuberkulose der Lungen » (*Wiener Med. Wochens.*, 26 juin 1926, pp. 783-787).

Yersin : *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1888, 2-245.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

1. La granulie aiguë se présente le plus souvent sous des aspects bien particuliers qui suffisent à la caractériser parmi les autres formes de la tuberculose.

Les grands syndromes identifiés jadis : typhoïde, asphyxique..., gardent toute leur individualité. Mais ils peuvent s'associer ou se succéder chez un même malade.

Tous relèvent de la dissémination, dans l'organisme, de nodules miliaires. Ceux-ci peuvent être également répartis dans tous les organes ou n'intéresser que certains d'entre eux ; la prédominance de quelques signes clinique ne traduit pas toujours la localisation élective ou exclusive des lésions.

2. Les nodules tuberculeux miliaires disséminés des poumons ne sont pas que le substratum de la granulie aiguë mortelle. On les rencontre dans des affections cliniquement analogues, mais susceptibles de guérir; ils caractérisent aussi certaines formes torpides, chroniques de la tuberculose pulmonaire, que seule la radiographie permet d'identifier.

3. Les nodules miliaires des poumons se présentent sous deux aspects histologiques fort différents de prime abord :

a) l'îlot d'alvéolite exsudative, à centre caséeux, riche en bacilles, souvent entouré d'une zone de splénisation diffuse,

b) et le nodule folliculaire, pauvre en bacilles, siégeant souvent au milieu d'un réseau alvéolaire à peu près sain. Ce nodule peut être interstitiel; il est le plus souvent intra-acineux.

Il est fort difficile, lors de l'examen macroscopique des lésions, de prévoir leur aspect histologique : il existe des « tubercules miliaires » de structure folliculaire, et des « granulations » constituées par un îlot d'alvéolite exsudative.

4. Si l'on essaye de superposer les diverses formes histologiques aux groupements symptomatiques observés, l'on s'aperçoit que le démembrement de la granulie, commencé par MM. Bezançon et Braun, doit être complété : il n'existe pas de substratum anatomique précis de chaque syndrome.

Malgré quelques faits paradoxaux, qu'explique la difficulté de reconnaître le début exact de la dissémination miliaire, le rapport de la durée de l'évolution de la maladie avec la structure des lésions paraît constant. Si l'évolution est de courte durée, les nodules miliaires sont du type exsudatif; si l'évolution est subaiguë, les nodules sont folliculaires.

Les « granulies chroniques », sauf remaniement des lésions précédant de peu la mort, ont pour substratum des nodules miliaires envahis de tissu fibreux.

5. L'histogénèse des lésions permet plus encore de penser que le nodule folliculaire n'est, le plus souvent, qu'un nodule exsudatif remanié ; l'existence de nombreuses formes histologiques intermédiaires vient à l'appui de cette conception. Mais il s'en faut qu'il en soit toujours ainsi : il existe des lésions d'emblée folliculaires.

6. La tuberculose miliaire des poumons résulte, dans l'immense majorité des cas, d'une dissémination bacillaire sanguine. L'expérimentation montre que, quelle que soit la voie empruntée par un agent pathogène, si celui-ci est en abondance suffisante et suffisamment virulent, la première lésion en date qu'il détermine dans le poumon est, sauf très rares exceptions, une lésion alvéolaire provoquée par les modifications des cellules du revêtement de l'alvéole. Il n'est pas douteux cependant qu'il existe des différences dans l'étendue et peut-être aussi dans l'évolution histologique des nodules, suivant que les bacilles tuberculeux ont été apportés aux acini pulmonaires par voie bronchique, par voie lymphatique ou par voie sanguine.

7. Dans le déterminisme de la structure des lésions, liée en grande partie à la durée de la maladie, interviennent des causes très générales, capables aussi, sans doute, de fixer cette durée : virulence et nombre des bacilles, « réactions » de l'organisme infecté. Il est fort difficile de préciser le rôle exact de chacun de ces facteurs pathogéniques.

***

La granulie revêt le plus souvent des formes aiguës, des formes mortelles, mais elle revêt aussi des formes chroniques et des formes curables.

Par ses formes aiguës, elle se rapproche des broncho-pneumonies caséeuses; ses formes chroniques font partie des phtisies fibreuses.

Les lésions miliaires des poumons procèdent des réactions élémentaires et évolutives de l'alvéole et de la trame conjonctivo-vasculaire. Quel que soit leur volume, elles représentent, en miniature, tous les processus histo-

logiques de la tuberculose pulmonaire : exsudation, nécrose caséeuse, excavation, organisation folliculaire, « cicatrisation » fibreuse. Elles ne sont caractérisées, parmi les autres lésions de la tuberculose, que par leur petite taille et par leur dissémination.

Le vocable de « granulie » a été la consécration d'une erreur ; mais il est lui-même consacré, en France, par l'usage et le temps. Il peut donc être conservé, à condition cependant qu'il n'évoque ni un syndrome clinique constant, ni une structure histologique immuable.

Nos observations nous montrent qu'aucun fait, ni clinique, ni histologique, ni pathogénique ne permet d'opposer « granulie » et « tuberculose miliaire » et de donner à chacun de ces deux vocables une signification particulière. Le terme de « granulie », tel que nous le comprenons, est synonyme du terme, préférable d'ailleurs, de « tuberculose miliaire », seul employé dans la plupart des pays étrangers.

Vu :

Le Doyen,

H. ROGER.

Vu :

Le Président de thèse,

Fernand BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 1

HISTORIQUE 3

ETUDE CLINIQUE 11

Formes aiguës et subaiguës 12

Circonstances d'apparition 13

Début 17

Période d'état 21

Séméiologie des granulies aiguës 22

Formes cliniques 43

Groupements symptomatiques 43

Phénomènes morbides surajoutés 68

Particularités cliniques de certaines formes 71

Eléments du diagnostic positif 82

Granulies chroniques 87

ETUDE RADIOGRAPHIQUE 95

ETUDE ANATOMIQUE 105

Aspect macroscopique 105

Identification des nodules 106

Groupement et topographie 112

Lésions associées pleuro-pulmonaires 116

Lésions des différents viscères 119

Etude histologique 121

Aspect histologique des nodules 122

Lésions périnodulaires 144

Lésions des bronches, des vaisseaux et des lymphatiques 152

Etude histo-bactériologique 158

Etude d'ensemble des lésions 160

SYNTHÈSE ANATOMO-CLINIQUE 167

ESSAI PATHOGÉNIQUE 179

Histogénie des lésions 179

Lésions élémentaires de l'alvéole 186

Voie d'apport des bacilles 198

Facteurs pathogéniques généraux 206

DOCUMENTATION ANATOMO-CLINIQUE 213

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 287

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS 299

PLANCHES HORS TEXTE 104

PLANCHE EN COULEURS 212

NIORT. — IMP. TH. MARTIN.